

ALFENTANIL - EIN NEUES,
KURZWIRKENDES OPIOID.
EIN ERFAHRUNGSBERICHT

Wilfried Brux

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München

(Vorstand: Prof. Dr. K. Peter)

ALFENTANIL - EIN NEUES,
KURZWIRKENDES OPIOID.
EIN ERFAHRUNGSBERICHT

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wilfried Brux
aus
Sagan

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Taeger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.1988

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. K. Peter für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, die Arbeit am Institut für Anästhesiologie der Universität München durchführen zu können.

Des weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Taeger für die Betreuung der Arbeit, besonders für seine wertvolle Kritik bei der Ausarbeitung der Ergebnisse.

Herzlichen Dank allen Mitarbeitern des anästhesiologischen Forschungslabors für die Hilfe bei der Durchführung der praktischen Arbeiten und für die Anfertigung der Abbildungen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau und meinen Kindern, deren Geduld und Rücksichtnahme zum Gelingen dieser Arbeit wesentlich beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	6
2. METHODIK	10
2.1. Klinischer Teil	10
2.2. Analytischer Teil	15
2.2.1. Verwendete Materialien	15
2.2.2. Extraktion der Alfentanilmenge aus dem Plasma	15
2.2.3. Die gaschromatographische Messung von Alfentanil ..	17
2.2.4. Die Berechnung der Plasmakonzentrationen und der Eliminationshalbwertszeiten	18
3. ERGEBNISSE	20
3.1. Patientengut und durchgeführte Operationen	20
3.2. Einzelfalldarstellungen	23
3.2.1.- Patient 1 bis	23
3.2.15 Patient 15	67
3.3. Ergebnisanalyse	70
3.3.1. Narkoseeinleitung	70
3.3.2. Narkosetiefe bei Operationsbeginn	72
3.3.3. Narkosetiefe während des Eingriffs	72
3.3.3.1. Enfluranapplikation	75
3.3.4. Narkoseende	77
3.3.5. Postoperativ beobachtete Nebenwirkungen	84
3.3.6. Postoperative Analgetikaapplikation	84
3.3.7. Arterielle CO ₂ -Partialdrucke in der postnarko- tischen Phase	86
3.3.7.1. in Abhängigkeit von der Narkosedauer	86
3.3.7.2. in Abhängigkeit von einer Enfluranapplikation	90
3.3.7.3. in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Alfa- tanilapplikation vor Narkoseende	91
3.3.8. Alfentanil-Plasmakonzentrationszeitverläufe	92
3.3.8.1. in Abhängigkeit von der Narkosedauer	94

	Seite
3.3.8.2. in Abhängigkeit von einer Enfluranapplikation	99
3.3.8.3. Alfentanilplasmakonzentrationen bei Narkoseende in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Alfentanil- applikation	101
3.3.9. Arterielle CO ₂ -Partialdrucke in Abhängigkeit von den Alfentanilplasmakonzentrationen	102
3.3.9.1. unmittelbar nach der letzten Alfentanilapplikation (maximale Plasmakonzentration)	102
3.3.9.2. bei Extubation	103
3.3.10. Arterielle CO ₂ -Partialdrucke in Abhängigkeit von der pro Narkoseminute verabreichten Alfentanil- dosis	104
4. DISKUSSION	106
4.1. Kritische Würdigung der Methoden	106
4.1.1. Narkosen	106
4.1.2. Analytik	107
4.2. Kritische Würdigung unserer Erfahrungen mit Alfentanil bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen	108
4.2.1. Narkoseeinleitung	108
4.2.2. Operationsbeginn	109
4.2.3. Operative Phase	109
4.2.3.1. bei kurzen Eingriffen bis 45 Minuten Dauer	109
4.2.3.2. bei mittellangen Eingriffen bis 90 Minuten Dauer	110
4.2.3.3. bei langen Eingriffen über 90 Minuten Dauer	110
4.2.4. Narkoseende	112
4.2.5. Postoperativer Analgetikabedarf	113
4.2.6. Unerwünschte Wirkungen	113
4.2.6.1. Postoperative Atemdepression	114
4.3. Die Eignung von Alfentanil als Analgetikum bei Narkosen unterschiedlicher Dauer	117
4.3.1. Beurteilung der Narkoseverläufe	117
4.3.1.1. Narkoseeinleitung	117
4.3.1.2. Intraoperative Narkosequalität bei kurzen Eingriffen	118
4.3.1.3. Intraoperative Narkosequalität bei längeren Ein-	

	Seite
griffen	118
4.3.2. Wirkungen auf Herz und Kreislauf	120
4.3.3. Dosierung und Applikationsform von Alfentanil	121
4.3.4. Postoperative Phase	123
4.3.4.1. Aufwachphase, Ansprechbarkeit und Orientiertheit	123
4.3.4.2. Atemdepression	124
4.3.4.3. Antogenisierung von Alfentanil	126
4.3.5. Weitere unerwünschte Wirkungen	127
4.3.6. Aspekte der Pharmakokinetik von Alfentanil	128
4.4. Resumee der Studie	131
5. ZUSAMMENFASSUNG	135
6. LITERATURVERZEICHNIS	140

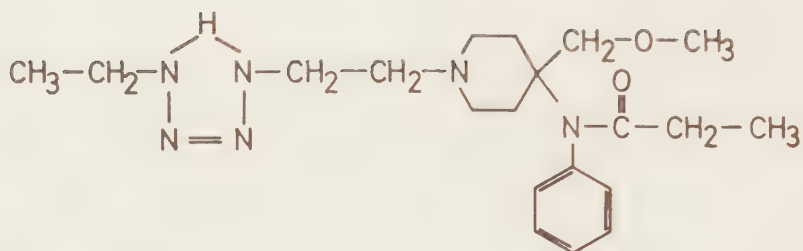
1. Einleitung

Seit ca. 20 Jahren hat Fentanyl als stark wirkendes Analgetikum mit geringen kardiovaskulären Nebenwirkungen einen festen Platz in der modernen Anästhesie. Da jedoch seine atemdepressive Wirkung den chirurgischen Eingriff häufig erheblich überdauert, muß man in der postoperativen Phase mit der Gefahr eines fentanylbedingten Atemstillstandes rechnen. Daraus ergab sich die Notwendigkeit der postoperativen Überwachung in Aufwachräumen, gelegentlich auch der Antagonisierung, z.B. mittels Naloxon. Mit der Entwicklung von Alfentanil, das dem Fentanyl chemisch verwandt ist, bietet sich nun ein Analgetikum an, das ausreichende analgetische Potenz besitzt, wie Fentanyl kaum kardiovaskuläre Nebenwirkungen hat und durch seine raschere Inaktivierung eine deutliche Reduzierung der Gefahr einer postoperativen Atemdepression erwarten läßt. Alfentanil ist ein synthetisches Opioid mit der Summenformel

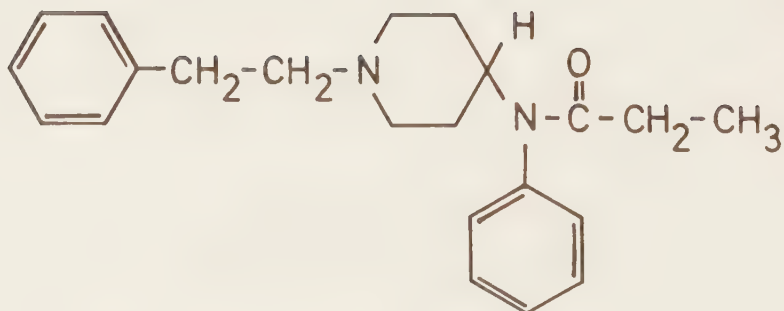
(N 1- 2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5 oxo-1H-tetrazol-1-) ethyl -4-(methoxy-methyl)-4-piperidiny1 -N-phenylpropanamid. (55).

Es besitzt nach bisherigen Erfahrungen etwa 1/4 bis 1/3 der analgetischen Potenz sowie 1/3 der Wirkdauer des Fentanyls (22, 40, 55, 65, 85, 88).





ALFENTANIL



FENTANYL

Abbildung 1: Strukturformeln von Alfentanil und Fentanyl. (9)

Alfentanil wurde erstmals 1977 von DE CASTRO (37) im klinischen Bereich angewendet. Seit 1979 sind eine Reihe von Veröffentlichungen erschienen, die sowohl über tierexperimentelle Erfahrungen mit Alfentanil berichten (1, 7, 13, 57, 58, 88), als auch über die Durchführung von Narkosen mit Alfentanil bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen am Menschen; hierbei wurden folgende Erfahrungen gewonnen:

- rascher Wirkungseintritt (6, 37, 39, 43, 45, 80)
- Wirkungsmaximum nach 1,5 - 3 Minuten (11, 53)
- starke analgetische Wirkung (55, 85, 88)
- Nachlassen der analgetischen Wirkung bei klinisch üblicher Dosierung nach 10 bis 20 Minuten (22, 40, 65, 88)
- kurze Aufwachphase (4, 3, 50, 82)
- schnell einsetzende Orientierung (79, 87)
- kein negativ inotroper Effekt (13, 64)
- minimale Kreislauffeffekte (9, 24, 27, 46)
- deutliche Erniedrigung der Herzfrequenz bei klinisch üblicher Dosierung (18, 27, 42, 64, 68)
- nur kurz dauernde Atemdepression (3, 4, 18, 24, 53, 60, 70, 71)
- häufig Thoraxrigidität (19, 35, 50)
- große therapeutische Breite (LD 50 zu ED 50 = 1080) bei heutmeten Tieren (59)
- kurze Halbwertszeit (70 bis 90 Minuten) (9, 10, 29, 70)
- hohe Plasmaproteinbindung (ca. 90 %) (9, 10, 22, 71)
- nahezu völlige Biotransformation zu inaktiven Metaboliten (29, 31)
- kleines Gesamtverteilungsvolumen (22, 31, 70)
- niedrige Clearance (12, 31, 71)
- geringe Gewebefindung (8, 29)
- geringe Fettslöslichkeit (10, 22)

Diese Beobachtungen haben verschiedene Autoren veranlaßt, Alfentanil als geeignetes Analgetikum für kurze chirurgische Eingriffe (22, 50, 65), eventuell sogar bei ambulanten Patienten, zu bezeichnen (21, 35, 38, 40, 47, 78). Mit der vorliegenden Arbeit sollte im Rahmen einer multizentrischen Dosisfindungsstudie, welche auf Wunsch der Herstellerfirma durchgeführt wurde, untersucht werden, ob bei vorgegebenen Dosierungsrichtlinien:

- die analgetische und sedierende Wirkung bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen ausreichend ist,
- Alfentanil sich auch für längere chirurgische Eingriffe eignet,
- unerwünschte Kreislaufreaktionen auftreten,
- unerwünschte Nebenwirkungen wie Thoraxrigidität, Übelkeit, Erbrechen, Frierreaktionen und Juckreiz auftreten,
- eine klinisch relevante Erhöhung der postoperativen CO_2 -Partialdrucke zu beobachten ist,
- postoperativ rasch mit Ansprechbarkeit und Orientiertheit gerechnet werden kann,
- die Plasmakonzentrationszeitverläufe mit den Ergebnissen anderer Untersucher vergleichbar sind,
- die Alfentanilkonzentrationen im Plasma mit den CO_2 -Partialdrucken korrelieren,
- sonstige Parameter mit erhöhten CO_2 -Partialdrucken zur Korrelation gebracht werden können ?

2. Methodik

2.1. Klinischer Teil

In die Untersuchung wurden 15 Patienten der ASA-Gruppen 1 und 2 im Alter von 18 bis 61 Jahren aufgenommen. Alle Patienten wurden mindestens einen Tag vor der vorgesehenen Operation stationär aufgenommen und folgenden Untersuchungen unterworfen: Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen: Hb, Hk, Natrium, Kalium, Gerinnungsstatus, Transaminasen, Kreatinin, Blutzucker, Gesamteiweiß. Des weiteren wurden ein EKG (Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson) und eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt.

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation im Rahmen des Prämedikationsgespräches darüber aufgeklärt, daß die Narkose mit einem Prüfpräparat durchgeführt werden würde, und daß ihnen mittels einer arteriellen Verweilkanüle wiederholt Blut abgenommen werden sollte. In die Studie wurden nur solche Patienten aufgenommen, die hierzu ihr schriftliches Einverständnis gaben.

Die Prämedikation wurde einheitlich wie folgt durchgeführt: Am Vorabend 10 mg Diazepam per os; am Operationstag 30 bis 45 Minuten vor Narkoseeinleitung 50 mg Promethazin i.m. und 3 bis 5 Minuten vor Narkosebeginn 0,25 bis 0,50 mg Atropin i.v.

Zur Bestimmung der präoperativen Blutgaswerte wurden 10 Minuten vor Narkoseeinleitung aus der in Lokalanästhesie kanülierten Arteria radialis (Abbotcat 20 G) 2 ml Blut in eine konusheparinisierte Spritze aufgezogen.

Zur Einleitung der Narkose wurden über eine Verweilkanüle (Viggokanüle 18 G) am Handrücken oder Unterarm verabreicht:

- 1,0 bis 2,0 mg Pancuroniumbromid
- 20 µg/kg Körpergewicht Alfentanil in 5 Sekunden,
- langsam Etomidat bis zum Einschlafen.

Nach dem Sistieren der Spontanatmung wurde mit der Maskenbeatmung begonnen, bei Eingriffen in Maskennarkose sofort mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 3 : 2, bei längeren Eingriffen bis zur Intubation mit reinem Sauerstoff. Zur Intubation wurden verabreicht: 1 mg/kg Körpergewicht Suxamethonium und 30 µg/kg Körpergewicht Alfentanil in 5 Sekunden. Nach der Intubation wurde die Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 3 : 2 weitergeführt. Die anschließende maschinelle Beatmung erfolgte mit einem Atemminutenvolumen von 10 % des Körpergewichts bei 10 Atemhüben. Alfentanil wurde dann bis zu 3 mal als Bolus von jeweils 30 µg/kg Körpergewicht in 20-minütigen Abstand verabreicht, wobei bei Bedarf ein zusätzlicher Bolus in gleicher Dosierung möglich war. Bei Eingriffen über 90 Minuten Dauer wurde 5 Minuten nach dem letzten Bolus Alfentanil über einen Perfusor mit 1,5 µg/kg Körpergewicht/Minute appliziert. Der letzte Bolus bzw. die Beendigung der Applikation mittels Perfusor sollte ca. 30 Minuten vor dem zu erwartenden Operationsende erfolgen. Bei ungenügender Narkosetiefe konnte als Adjuvans zu jedem Zeitpunkt Enfluran in einer Dosierung von 0,4 Vol.% den Atemgasen zugesetzt werden. Ungenügende Narkosetiefe wurde angenommen, wenn folgende Kriterien gegeben waren:

- Spontanbewegungen des Patienten
- Augenöffnen oder Zukneifen, Stirnrunzeln
- Systolischer und/oder diastolischer Blutdruckanstieg um 30 % oder mehr
- Diastolischer Blutdruckanstieg auf 100 mmHg oder

mehr

- Frequenzanstieg um 20 % oder mehr

Die Enfluranapplikation wurde 5 bis 10 Minuten, die maschinelle Beatmung 3 bis 5 Minuten vor Beendigung der Operation eingestellt und der Patient bis zum Einsetzen der Spontanatmung manuell beatmet. Eventuell verabreichte Muskelrelaxantien vom Curaretyp wurden mit 5 bis 10 mg Pyridostigminbromid antagonisiert.

Mit Beginn der Spontanatmung wurde reiner Sauerstoff gegeben. Bei ausreichender Eigenatmung (Atemzugvolumen mindestens 500 ml und Atemminutenvolumen mindestens 5 l) wurde extubiert; bereits vor der Extubation wurde die Ansprechbarkeit durch Anruf geprüft. Sofort nach Extubation wurden zur Prüfung der Ansprechbarkeit sowie der zeitlichen und räumlichen Orientiertheit folgende Fragen bzw. Aufgaben gestellt:

- Wie heißen Sie ?
- Wann sind Sie geboren ? (Genaueres Datum)
- Was für ein Wochentag ist heute ?
- Welches Datum ist heute ?
- Zeigen Sie Ihren linken Daumen !
- Wo sind Sie jetzt ?

Zeitliche und räumliche Orientiertheit wurde angenommen, wenn alle Fragen bzw. Aufgaben richtig beantwortet wurden.

Die Zeitpunkte des Einsetzens der Spontanatmung, der ausreichenden Eigenatmung, der Ansprechbarkeit und Orientiertheit wurden in einem gesonderten Protokoll notiert.

Die weitere Beobachtung der Patienten erfolgte im Aufwachraum. Dort wurden alle Besonderheiten wie Übelkeit, Frierreaktionen, Juckreiz, Angaben über

Schmerzen, Verabreichung von Analgetika usw. notiert. Blutdruck und Herzfrequenz wurden in regelmäßigen Abständen gemessen und im Narkoseprotokoll eingetragen.

Die Entnahme der Blutproben begann 2,5 Minuten nach dem letzten Alfentanilbolus bzw. nach Abstellen des Perfusors und wurde nach folgenden zeitlichen Schema durchgeführt:

Probe Nummer:	entnommen nach (min)
---------------	----------------------

1	2,5
2	5
3	10
4	20
5	30
6	40
7	50
8	65
9	75
10	90
11	105
12	120
13	150
14	180
15	210

Für jede Probe wurden 6 ml Blut mittels einer konusheparinisierten Spritze aus der in der Arteria radialis liegenden Kanüle entnommen und daraus sofort die Blutgase bestimmt (Gascheck AVL Mikrobloodgasanalysator). Der Rest wurde bei 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang zentrifugiert, das Serum abgehebert und bei -30°C eingefroren, um daraus zu einem späteren Zeitpunkt die Alfentanilkonzentrationen im Plasma zu bestimmen. Nach Been-

digung des postoperativen Beobachtungszeitraumes von 3 Stunden Dauer wurde die arterielle Nadel entfernt und die Patienten auf Station gebracht. Am nächsten Tag erfolgte eine kurze Befragung der Patienten hinsichtlich subjektiver Eindrücke bei Narkoseein- und -ausleitung sowie in der postoperativen Phase.

2.2. Analytischer Teil

Alfentanil wurde nach einer von Gandolfi (20) angegebenen und in unserem Institut modifizierten Methode zur gaschromatographischen Bestimmung von Fentanyl gemessen. Diese Methode beinhaltet die Extraktion, Reinigung und Anreicherungen der zu messenden Substanz vor der Analyse.

2.2.1. Verwendete Materialien

Das Lösungsmittel (Uvasol, Fa. Merck) bestand aus 98,5 %igen n-Heptan und 1,5 %igen Isoamyl reinst. Der Innere Standard wurde uns von der Fa. Janssen zur Verfügung gestellt. 1 ml enthielt 0,5 mg Alfentanil.

Als Glaswaren wurden verwendet Pyrexgläser mit PTFE-Schraubverschlüssen (Reagenzgläser 16 x 100 mm, Fa. Kremmer und Kreiller) und Spitzbodengläser der Fa. Schott.

Alle Reagenzgläser wurden vor Benutzung wie folgt gereinigt:

- 4 Stunden in konzentrierter Chromschwefelsäure
- 5 x Spülen unter fließenden Wasser
- 50 x Eintauchen in heißem Wasser
- 5 x Spülen in entionisiertem Wasser und
- 1 x in Aquabidest
- 4 Stunden trocknen bei 100°C

2.2.2. Extraktion der Alfentanilmenge aus dem Plasma

Die von Gandolfi beschriebene Methode zur Extraktion von Fentanyl aus dem Plasma wurde in unserem Labor für Alfentanil verbessert (Dissertationen G. Rödiger (63) und R. Paelz (61)). Es hatte sich ge-

zeigt, daß durch Erhöhung der NaOH-Menge von 0,5 auf 1,5 ml und durch Reduzierung der HCl-Menge von 5 auf 3 ml eine deutliche Steigerung der Alfentanilausbeute erreicht werden konnte.

Zur Extraktion von Alfentanil wurden von den Proben 1 bis 7 je 0,5 ml Plasma ab Probe 8 bis 12 je 1 ml Plasma und ab Probe 13 bis 15 je 1,5 ml Plasma dem Lösungsmittel (Uvasol, Fa. Merck) und 1,5 ml 2 normale NaOH zugesetzt. Zusätzlich wurden 3 Innere Standards von je 25, 50 und 100 ng Alfentanil mit eingesetzt.

Sodann wurden die Reagenzgläser luftdicht verschlossen und 10 Minuten lang geschüttelt (3 D Schüttelmaschine, Fa. Desaga), um Alfentanil in die undissoziierte, fettlösliche Base zu überführen, welche in dem Lösungsmittel ausgezeichnet löslich ist. Nach dem anschließenden Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen pro Minute (Varifuge rs, Fa. Heraeus Christ) wurden die Reagenzgläser geöffnet und die Trennung der Lösungsmittelphase von der wässrigen Phase durch Einfrieren bei -70°C für eine halbe Stunde erreicht. Im Anschluß wurde die obere flüssige Heptanphase in neue Gläser mit 3 ml einer 0,1 normalen HCl dekantiert. Nach je 10 minütigen Schütteln und Zentrifugieren (3000 Umdrehungen pro Minute) befand sich das Alfentanil in der Salzsäure. Die Lösungsmittelphase wurde abgesaugt und verworfen. Durch die Salzsäure wird Alfentanil in die wasserlösliche kationische Form überführt.

Weiters wurde durch Zugabe von 1,5 ml einer 2 normalen Natronlauge die Salzsäurelösung stark alkalisiert und 3 ml Lösungsmittel zugegeben. Nach erneutem 10 minütigen Schütteln und Zentrifugieren wurde das jetzt im Lösungsmittel gelöste Alfentanil mit Eppendorf-Pipetten in Spitzbodengläser pipettiert und unter Stickstoffatmosphäre bei 45°C eingedampft, danach mit 200 μl Äthanol eingedampft

und unter Schütteln wieder gelöst. Diese äthanolische Lösung wurde, wie oben beschrieben erneut eingedampft und jetzt in 20 µl Äthanol aufgenommen und davon 6 µl mittels einer 10 µl Hamilton-Spritze in das gaschromatographische System injiziert.

2.2.3. Die gaschromatographische Messung von Alfentanil

Der verwendete Gaschromatograph der Fa. Hewlett und Packard, Typ 5840 A war mit einem stickstoffphosphorselektiven Flammenionisationsdetektor ausgerüstet (NP-FID). Die eingebrachten Substanzen wurden in einer 2 m langen Quarzglassäule mit einem Innendurchmesser von 2 mm, welche mit 3 %igem OV-17 auf Gas-Chrom Q 80/100 mesh gepackt war, getrennt. Hierzu wurden der Injektionsteil auf 290°C, der Detektor auf 300 °C und der Säulenofen auf 270°C aufgeheizt. Die Durchflußrate des Trägergases Helium war 30 ml/min der Wasserstofffluß betrug 3 ml/min und der Luftfluß 50 ml/min. Der Gaschromatograph war mit einem Rechner und Schreiber ausgestattet. Die Peaks von Alfentanil und des Inneren Standards wurden ausgedruckt, die Flächen unter den Kurven berechnet und jede Substanz in Prozent gesondert angegeben.

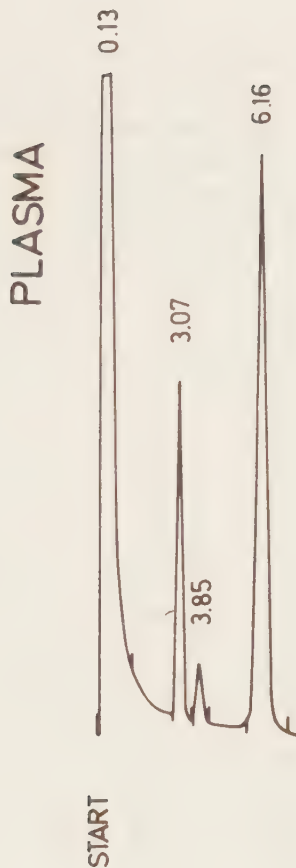


Abbildung 2: Chromatogramm von Alfentanil und dem Inneren Standard mit Retentionszeiten.

2.2.4. Die Berechnung der Plasmakonzentrationen und der Eliminationshalbwertszeit

Wir berechneten aus allen Standards mittels linearer Regression eine Eichgerade. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautete $Y = 0,008 + 0,011 \times X$. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,994, die Standardabweichung 0,057. Mittels dieser Eichgeraden errechneten wir die Konzentrationen der einzelnen

Proben, bezogen jeweils auf 1 ml Plasma. Die Eliminationshalbwertszeiten errechneten sich durch exponentiell-lineare Regression der geraden Kurvenabschnitte (nachdem die Distribution abgeschlossen war), nach folgender Gleichung:

$$T_{1/2} = \ln 2 \times -1$$

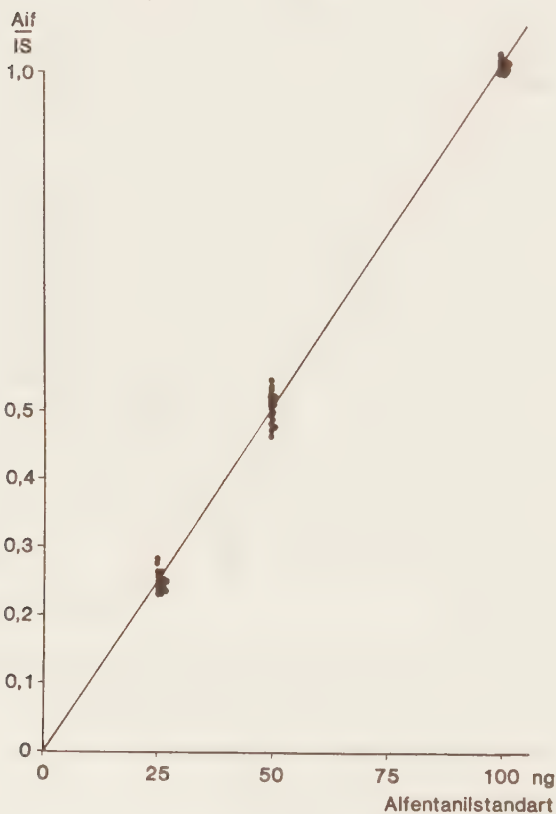


Abbildung 3: Eichgerade aus 3 verschiedenen Alfentanilstandards (25, 50 und 100 ng) und dem entsprechenden Quotienten Alfentanil zu Innerem Standard.

3. Ergebnisse

3.1. Patientengut und durchgeführte Operationen

In die Untersuchung wurden 15 Patienten aufgenommen; sie gliederten sich wie folgt auf:

Pat.-Nummer	Geschlecht	Alter Jahre	Gewicht kg	ASA- Gruppe
1	w	30	58	I
2	m	36	75	I
3	m	20	85	I
4	w	23	63	I
5	m	24	80	I
6	m	21	70	I
7	m	24	78	I
8	m	26	76	I
9	m	61	80	II
10	m	45	60	I
11	m	34	79	I
12	w	48	55	I
13	m	45	68	I
14	m	18	80	I
15	m	26	75	I

Median	12 x m	26	75	14 x I
Extreme	3 x w	18 u. 61	55 u. 85	1 x II

Tabelle 1: Patientengut.

Von den 15 Patienten waren 12 männlichen und 3 weiblichen Geschlechts. Das Alter betrug im Median 26 Jahre (Extreme 18 und 61 Jahre), das Gewicht 75 kg (Extreme 55 und 85 kg); bis auf einen Patienten der ASA-Gruppe 2 waren alle anderen der ASA-Gruppe 1 zuzuordnen.

Pat. Nr.	Operation	Operations- dauer (min)	Narkose- dauer (min)
1	Excision einer lat. Halszyste	95	150
2	Osteosynthese	125	180
3	Sehenplastik	45	90
4	Bandnaht	20	30
5	Materialentf.	10	30
6	Herniotomie	65	90
7	Materialentf.	11	26
8	Bandnaht	30	40
9	Arthrodese	95	135
10	Excision e. Sinus pilonidalis	105	150
11	Excision e. Anal- fistel	34	72
12	Excision e. Anal- fistel	30	59
13	Umwandlung B _I in B _{II}	200	256
14	Bandnaht	30	45
15	Materialentf.	40	71
Median		40	72
Extreme		10 und 200	26 und 256

Tabelle 2: Durchgeführte Operationen sowie Operations- und Narkosedauer.

Bei den 15 Eingriffen handelte es sich 10 mal um Operationen an Extremitäten; bei den restlichen 5 Eingriffen wurde zweimal im Analbereich operiert, einmal eine Halszyste entfernt, einmal eine Herniotomie durchgeführt; bei Patient 13 wurde eine vor Jahren durchgeführte Magenresektion nach Bilioth I in eine Resektion nach Bilioth II umgewandelt. Die Operationszeiten betrugen im Median 40 Minuten bei Extremen von 10 und 200 Minuten; die Narkosezeiten betrugen im Median 72 Minuten bei Extremen von 26 und 256 Minuten.

3.2. Einzelfalldarstellungen

3.2.1. Patient 1, weiblich, 30 Jahre, 58 kg Körpergewicht.
Entfernung einer lateralen Halszyste im Intubationsnarkose. Ab der 65. Minute wurde Alfentanil mittels Perfusor appliziert.

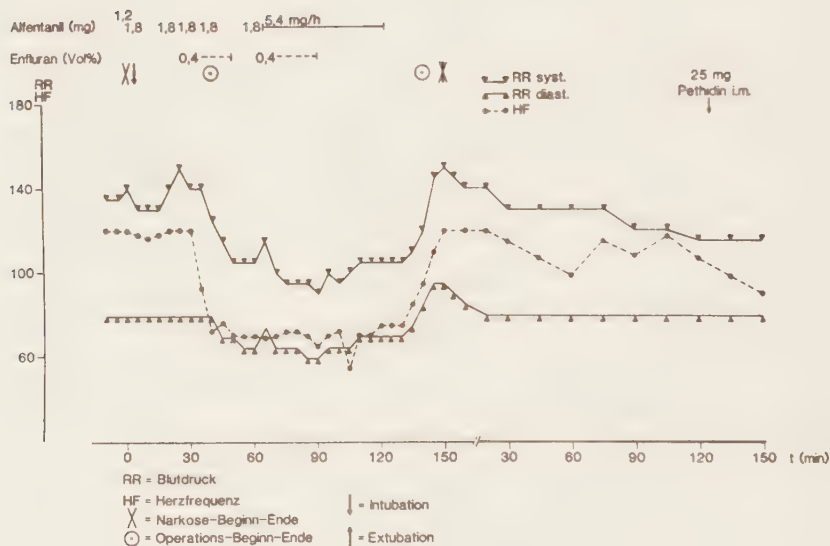


Abbildung 4: Blutdruck- und Pulsverhalten während Narkose und in der postoperativen Phase.

Während Narkoseeinleitung zeigten sich stabile Kreislaufverhältnisse. Die Patientin bewegte sich jedoch nach der Intubation wiederholt spontan, besonders beim Abwaschen des Operationsgebietes; hierbei kam es auch zu heftigem Husten. Enfluranapplikation war notwendig. Unter Enflurangabe sanken die folgenden Kreislaufparameter deutlich ab:

- RR systolisch von 140 auf 105 mmHg
- RR diastolisch von 80 auf 70 mmHg
- Herzfrequenz von 120 auf 72 Schläge/Minute

Bei Operationsbeginn waren keine Auffälligkeiten zu beobachten. Die Enfluranapplikation wurde 10 Minuten nach Schnitt beendet. In der 65. Narkoseminute begann die Alfentanilapplikation mittels Perfusor mit 5,4 mg/Std.; (siehe Methodik). 5 Minuten danach traten erneut Spontanbewegungen der Hände auf, die nach Enflurangabe sistierten. 18 Minuten vor Operationsende wurde die Alfentanilapplikation beendet. 10 Minuten später stiegen Blutdruck und Herzfrequenz deutlich an.

Von Operationsende bis Narkoseende stiegen Blutdruck und Herzfrequenz weiter stark an. 5 Minuten nach Operationsende setzte die Spontanatmung ein, nach weiteren 5 Minuten konnte extubiert werden. Die Patientin war unmittelbar vor Extubation ansprechbar und 2 Minuten danach zeitlich und räumlich orientiert. 20 Minuten nach Extubation trat eine leichte Frierreaktion auf. 120 Minuten nach Narkoseende verlangte die Patientin ein Schmerzmittel (25 mg Pethidin i.m.).

Auf Befragung gab die Patientin an, sie habe nach Narkoseeinleitung Stimmen gehört und habe sich bewegen wollen, was ihr jedoch nicht möglich gewesen sei; die Intubation habe sie nicht wahrgenommen.

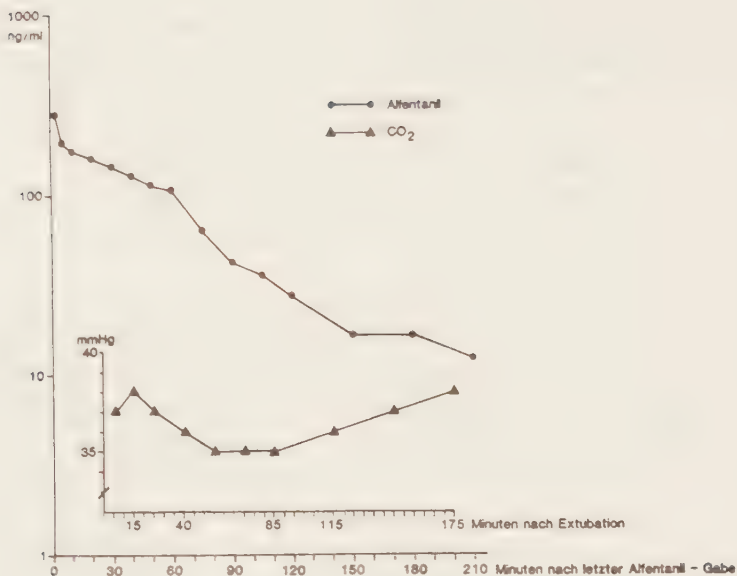


Abbildung 5: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 28 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Konzentration von 145 ng/ml. 62 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde die Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren deutlich erniedrigt.

3.2.2. Patient 2, männlich, 36 J., 75 kg Körpergewicht. Osteosynthese einer Unterarmsplitterfraktur in Intubationsnarkose. Ab der 70. Minute wurde Alfentanil über einen Perfusor zugeführt.

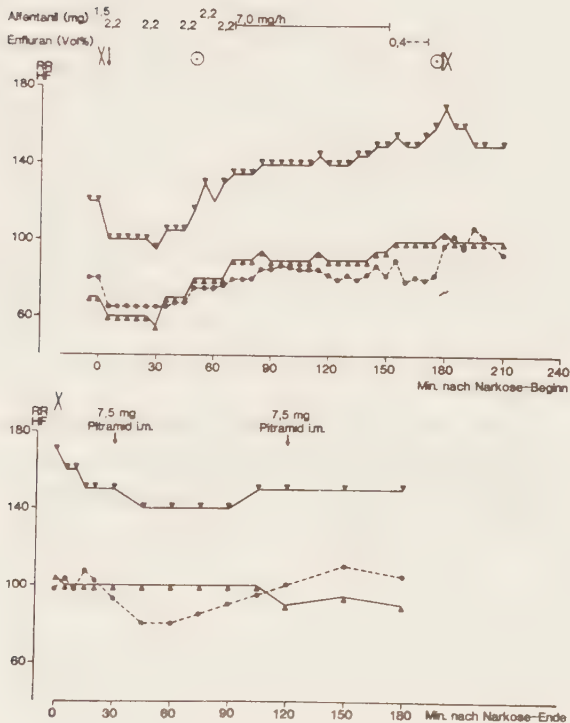
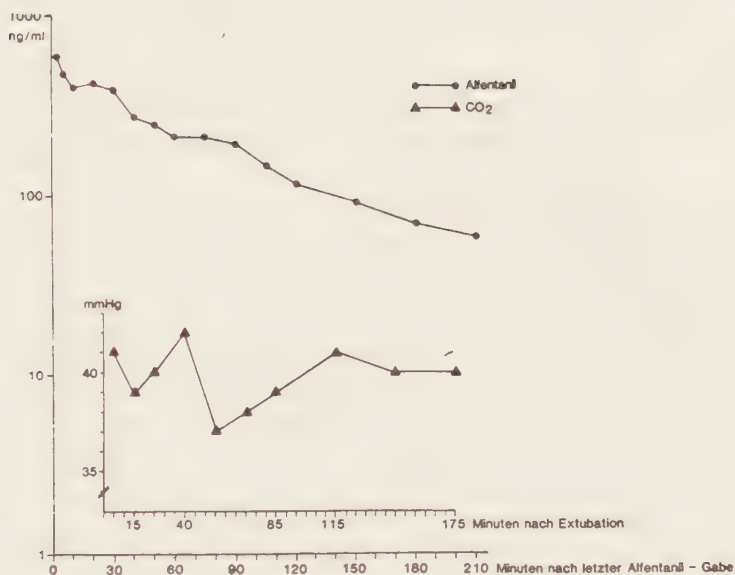


Abbildung 6: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Während Narkoseeinleitung sanken Blutdruck und Herzfrequenz deutlich ab, um bei Operationsbeginn wieder anzusteigen. 5 Minuten nach Schnitt öffnete der Patient die Augen und hob den Kopf; nach einem zusätzlichen Alfentanilbolus traten keine Spontانبewegungen mehr auf. Ab der 70. Narkoseminute wurden 7 mg/Std. Alfentanil mittels Perfusor gegeben. Während der Operation herrschten stabile Kreislaufverhältnisse. 25 Minuten vor Operationsende wurde die Alfentanilapplikation beendet. 5 Minuten danach kniff der Patient die Augen zu und hob den Kopf, daraufhin wurde Enfluran bis 5 Minuten vor Operationsende den Atemgasen zugesetzt. Die Spontanatmung setzte 1 Minute vor Operationsende ein; 4 Minuten später konnte die Extubation erfolgen, wobei Blutdruck und Herzfrequenz deutlich anstiegen. Der Patient war bei Extubation ansprechbar, jedoch erst 35 Minuten später zeitlich und räumlich orientiert.

In der postnarkotischen Phase herrschten stabile Kreislaufverhältnisse. Der Patient verlangte 30 und 120 Minuten nach Extubation ein Schmerzmittel (je 7,5 mg Piritramid i.m.).



Abbildungung 7: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 28 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 400 ng/ml. 135 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde die Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessene CO₂-Partialdrucke bewegten sich im Normbereich.

3.2.3. Patient 3, männlich, 20 J., 85 kg Körpergewicht.
 Sehnenplastik nach einer Schnittverletzung an der
 rechten Hand in Intubationsnarkose.

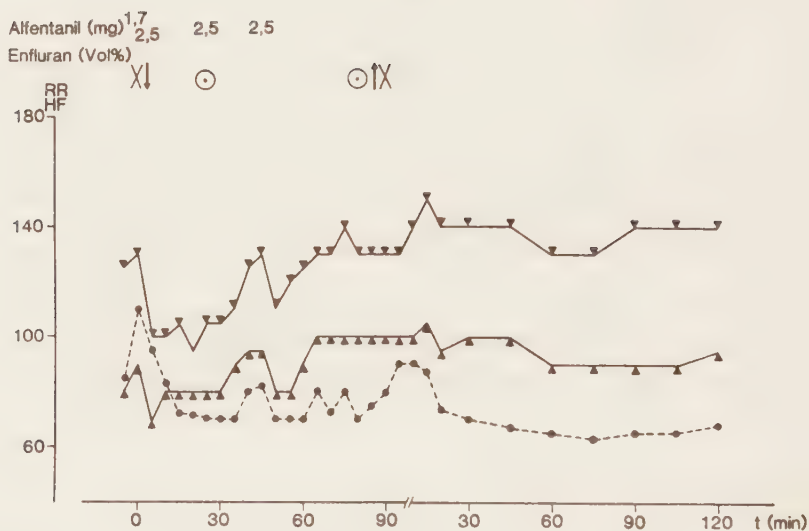


Abbildung 8: Blutdruck- und Pulsverhalten während
 der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Blutdruck und Herzfrequenz sanken bei Narkoseeinführung deutlich ab. Zum Operationsbeginn wurde ein zeitgerechter Alfentanilbolus gegeben; es zeigte sich zunächst keinerlei Kreislaufreaktionen. 10 Minuten später stiegen jedoch bis zum nächsten Alfentanilbolus Blutdruck und Herzfrequenz an:

- RR systolisch von 110 auf 130 mmHg
- RR diastolisch von 80 auf 95 mmHg
- Herzfrequenz von 70 auf 82 Schläge/Minute

20 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe war der diastolische Druck auf 100 mmHg angestiegen. Nach weiteren 15 Minuten wurde die Operation beendet. Die Extubation erfolgte 8 Minuten nach Operationsende. 3 Minuten danach setzte die Spontanatmung ein, nach weiteren 3 Minuten stellte sich ausreichende Eigenatmung ein. Der Patient war 1 Minute vor Extubation ansprechbar und 2 Minuten danach zeitlich und räumlich orientiert. Blutdruck und Herzfrequenz blieben während der Narkoseausleitung stabil. Unmittelbar nach Extubation gab der Patient Schmerzen an und es trat eine Frierreaktion auf. 5 Minuten nach Narkoseende kam es zu einem deutlich Frequenzanstieg und nach weiteren 5 Minuten auch zum Blutdruckanstieg. Die Blutdruckwerte blieben während des gesamten Beobachtungszeitraumes deutlich erhöht, wogegen die Herzfrequenz auf Werte um 65 Schläge/Minute absank.

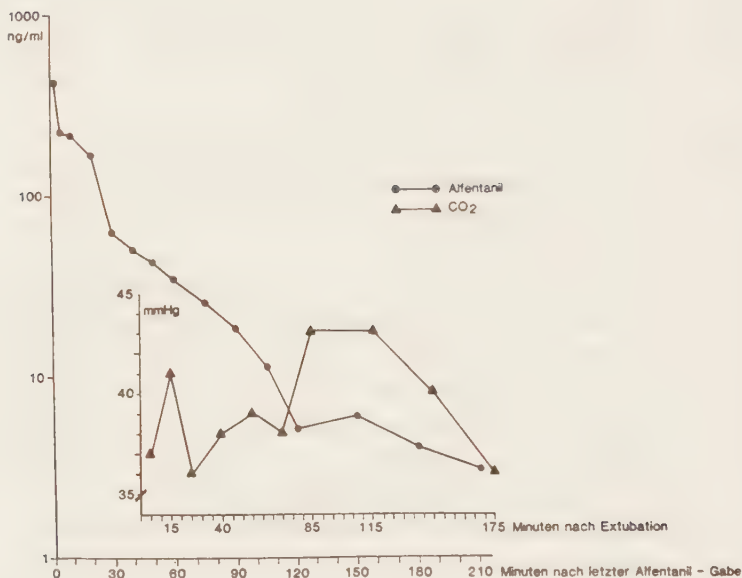


Abbildung 9: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 43 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 47 ng/ml. Bereits 25 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe war die Alfentanilplasmakonzentration auf 100 ng/ml gesunken. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke lagen während der ersten 1 1/2 Stunden im Normbereich oder darunter, nach 90 Minuten leicht oberhalb des Normbereichs.

3.2.4. Patient 4, weiblich, 23 J., 63 kg Körpergewicht.
Es wurde eine Außenbandruptur am rechten oberen Sprunggelenk operativ versorgt.

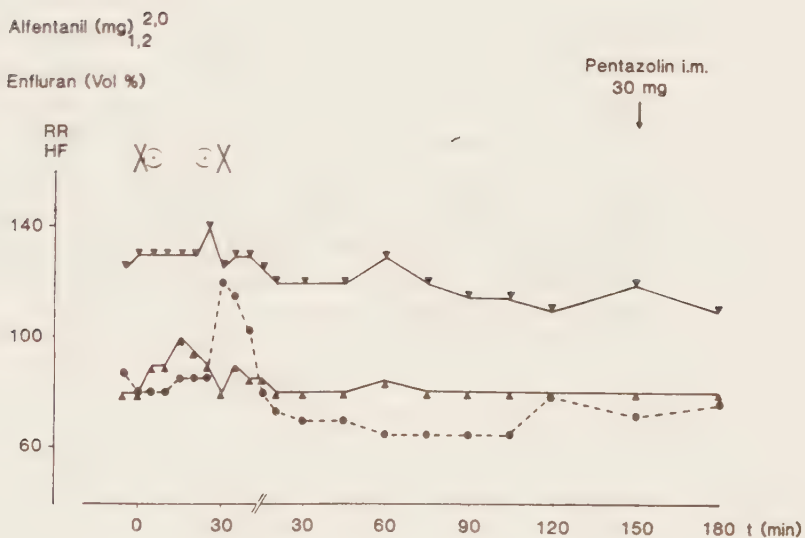


Abbildung 10: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Der Blutdruck blieb bei Narkoseeinleitung stabil, die Herzfrequenz sank um 10 %. Bei Operationsbeginn war der systolische Druck stabil, der diastolische Druck stieg von 80 auf 90 mmHg an. Intraoperativ wurde kein weiterer Alfentanilbolus mehr gegeben; der diastolische Druck stieg vorübergehend auf 100 mmHg an. Bei Operationsende stieg der systolische Druck kurzfristig an. 25 Minuten nach dem letzten Alfentanilbolus und 5 Minuten nach Operationsende tolerierte die Patientin die Maske nicht mehr. Der Blutdruck war jetzt wieder im Normbereich, die Herzfrequenz jedoch mit 120 Schlägen/Minute deutlich erhöht. Die Patientin war 5 Minuten nach Operationsende ansprechbar, atmete ausreichend und war nach einer weiteren Minute zeitlich und räumlich orientiert. 3 Minuten nach Beendigung der Narkose wurde eine leichte Übelkeit angegeben, ebenso 20 Minuten später. Blutdruck und Herzfrequenz waren postoperativ stabil. 150 Minuten nach Narkoseende verlangte die Patientin ein Schmerzmittel (30 mg Pentazocin i.m.).

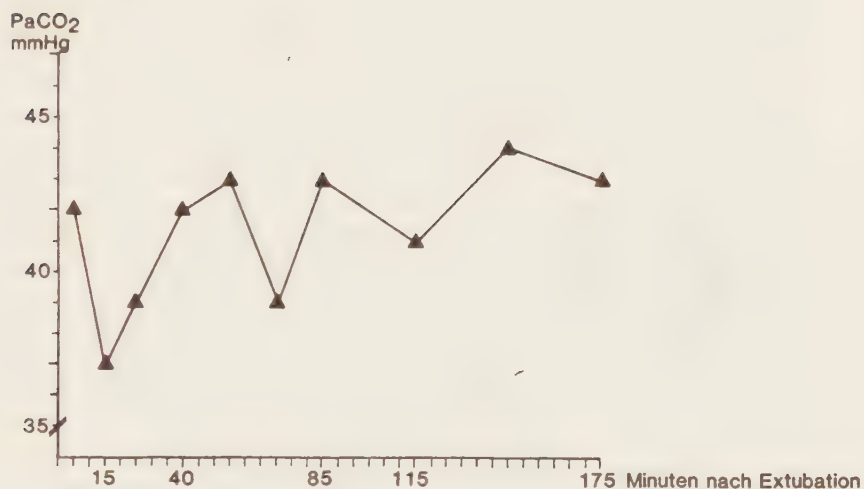


Abbildung 11: Postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Alfentanilplasmakonzentrationen konnten nicht gemessen werden, da wegen eines technischen Defektes die Plasmen der Patientin auftauten.

Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren starken Schwankungen unterworfen und bewegten sich wiederholt, besonders auch am Ende des Beobachtungszeitraumes, oberhalb des Normbereiches.

3.2.5. Patient 5, männlich, 24 J., 80 kg Körpergewicht, unterzog sich einer Metallentfernung nach Unterschenkelfraktur in Maskennarkose.

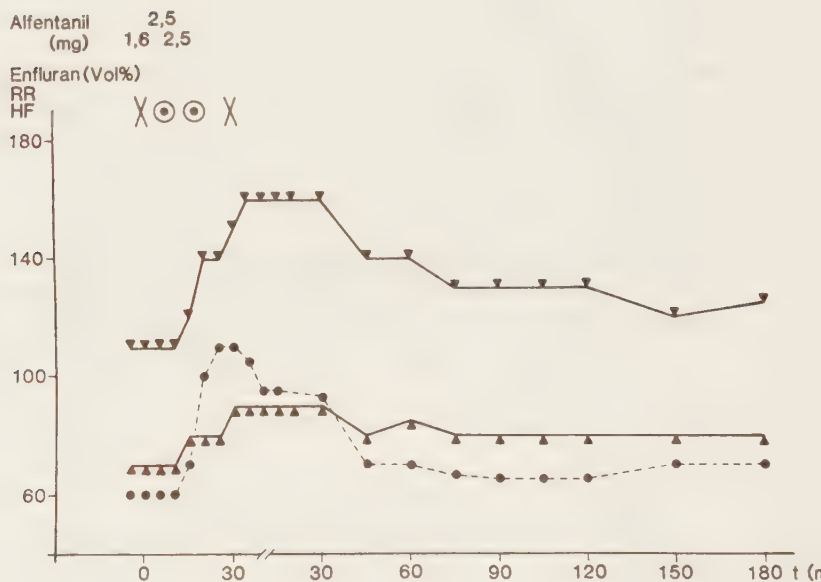


Abbildung 12: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Während der Narkoseeinleitung war eine leichte Thoraxrigidität zu beobachten, die bei Operationsbeginn nach einer weiteren Alfentanilgabe noch zunahm. Die Kreislaufverhältnisse waren bei Narkose- und Operationsbeginn stabil. Nach Operationsbeginn stiegen Blutdruck und Herzfrequenz trotz eines zusätzlichen Alfentanilbolus deutlich an. Bis zum Narkoseende war der systolische Druck von 110 auf 160 mmHg, der diastolische Druck von 70 auf 90 mmHg und die Herzfrequenz von 60 auf 110 Schläge/Minute angestiegen und blieben bis 30 Minuten nach Narkoseende deutlich erhöht. 12 Minuten nach Operationsende bzw. 17 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe war der Patient ansprechbar, begann mit der Eigenatmung und tolerierte die Beatmungsmaske nicht mehr, obwohl die Atmung noch nicht suffizient erschien; erst nach weiteren 5 Minuten (= 23 Minuten nach letzter Alfentanilgabe) war die Atmung ausreichend tief und regelmäßig. Unmittelbar nach Narkoseende war der Patient ansprechbar und beantwortete alle Fragen bis auf die nach dem Datum. Der Patient gab über 1 Stunde lang generalisierten Juckreiz an, schlief jedoch meist. Er war aber jederzeit erweckbar. Am nächsten Tag gab er an, sich in den ersten 24 postoperativen Stunden wohler gefühlt zu haben als nach seinen vorangegangenen 6 Narkosen.

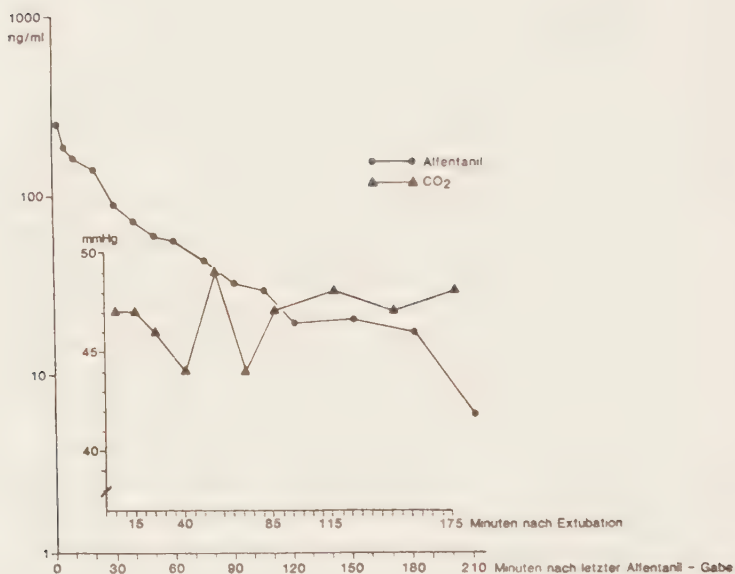


Abbildung 13: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Narkose war 17 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Konzentration von 140 ng/ml beendet. 27 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Konzentration von 100 ng/ml unterschritten.

Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke schwanken mit Werten zwischen 43 und 49 mmHg deutlich oberhalb des Normbereichs.

3.2.6. Patient 6
 Männlich, 21 J., 70 kg Körpergewicht
 Es wurde eine Herniotomie in Intubationsnarkose durchgeführt.

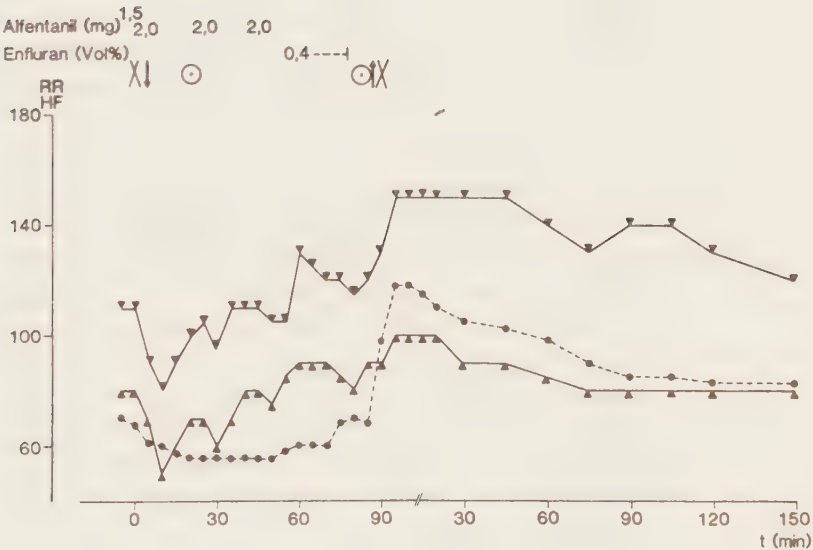


Abbildung 14: Blutdruck- und Pulverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Der Blutdruck fiel bei Narkoseeinleitung sowohl systolisch als auch diastolisch deutlich ab, ebenso die Herzfrequenz. Ab der 15 Minute nach Narkosebeginn war der Kreislauf stabil mit Blutdruckwerten um 90 zu 60 mmHg und einer Herzfrequenz um 55 Schlägen/Minute. Bei Operationsbeginn stieg der Blutdruck bei gleichbleibender Herzfrequenz leicht an. 10 Minuten nach Operationsbeginn zwinkerte der Patient mit den Augen und bewegte das linke Bein; der Blutdruck war zu diesem Zeitpunkt angestiegen. Nach einem zeitgereichten Alfentanilbolus traten keine Spontanbewegungen mehr auf und der Blutdruck sank wieder ab. Dieses Kreislaufverhalten, Anstieg des Blutdrucks 10 bis 15 Minuten nach einem Alfentanilbolus bei unveränderter Herzfrequenz zeigte sich wiederholt. Zum Zeitpunkt des letzten Alfentanilbolus war das voraussichtliche Operationsende in etwa 20 Minuten zu erwarten. Unmittelbar vor einem erneuten Blutdruckanstieg kam es zu einer chirurgischen Komplikation (arterielle Blutung), deren Behebung unerwartet lange dauerte, so daß vorübergehend Enfluran gegeben wurde. Die Enfluranapplikation wurde 7 Minuten vor Operationsende beendet. 43 Minuten nach dem letzten Alfentanilbolus und 10 Minuten nach Beendigung der Enflurangabe konnte der Patient extubiert werden. Blutdruck, und vor allem die Herzfrequenz stiegen unmittelbar nach Narkoseende sprunghaft an (die Herzfrequenz von 68 auf 118 Schläge/Minute). 1 Minute nach Extubation war der Patient ansprechbar sowie zeitlich und räumlich orientiert. Die Kreislaufverhältnisse normalisierten sich erst 1 Stunde nach Beendigung der Narkose. Der Patient gab während des gesamten Beobachtungszeitraumes leichte Schmerzen an, verlangte jedoch kein Schmerzmittel.

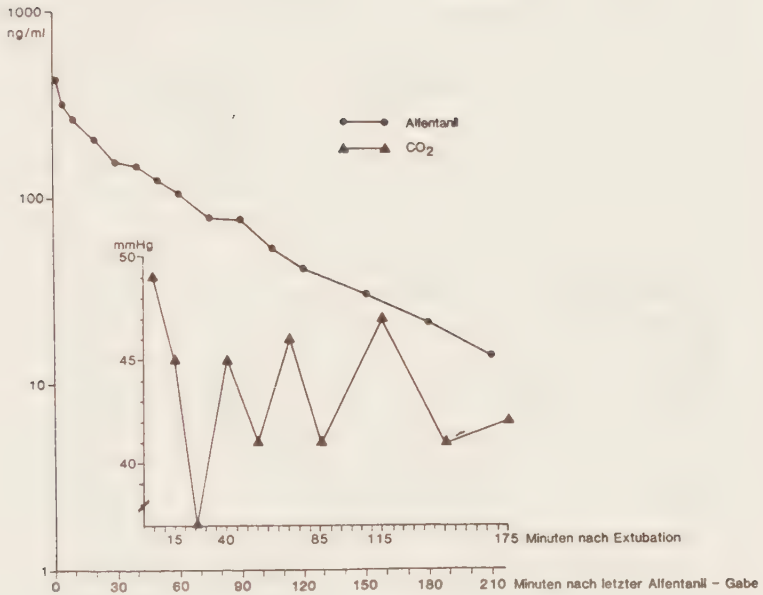


Abbildung 15: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 43 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 140 ng/ml. 63 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren starken Schwankungen unterworfen und lagen häufig deutlich oberhalb des Normbereichs.

3.2.7. Patient 7

Männlich, 24 J., 78 kg Körpergewicht.

Materialentfernung nach Unterschenkelfraktur in Intubationsnarkose.

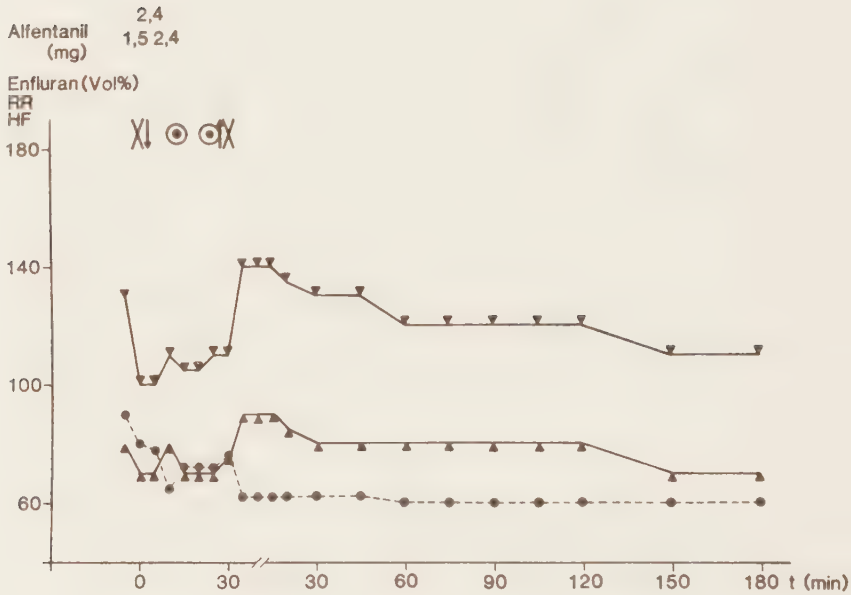


Abbildung 16: Blutdruck- und Pulverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Bei Narkoseeinleitung sanken sowohl der systolische als auch der diastolische Druck deutlich ab, ebenso die Herzfrequenz. Nach der Intubation zeigten sich zunächst keine Kreislaufveränderungen; 5 Minuten danach stiegen die Drucke wieder leicht an bei gleichzeitigem Frequenzabfall. Bei Operationsbeginn zeigten sich keinerlei Veränderungen der Kreislaufparameter, ebenso nicht intraoperativ. Erst 10 Minuten nach Extubation stiegen die Drucke bei gleichzeitiger Bradykardie deutlich an und blieben bis 1 Stunde nach Narkoseende erhöht (140/90 mmHg), die Herzfrequenz jedoch niedrig (60-62/min). Die Spontanatmung setzte mit Operationsende ein; 1 Minute später konnte der Patient extubiert werden. Er war 1 Minute danach ansprechbar und nach 1 weiteren Minute zeitlich und räumlich orientiert. 15 Minuten nach Narkoseende klagte der Patient über Juckreiz am Stamm und an den Oberarmen; gleichzeitig war eine Rötung im Bereich der oberen Thoraxapertur zu beobachten; diese Phänomene dauerten ca. 20 Minuten an. Der Patient bezeichnete sich selbst während des Beobachtungszeitraumes als sehr müde; Schmerzen wurden nicht angegeben.

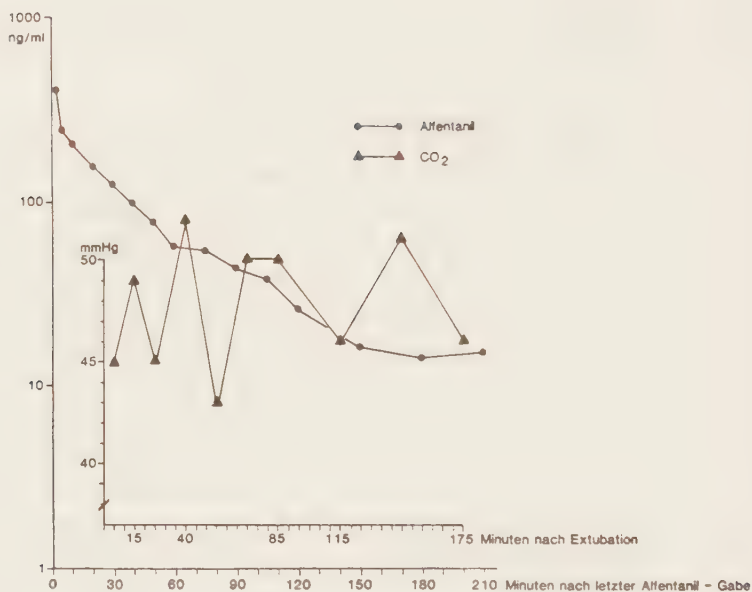


Abbildung 17: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 17 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 170 ng/ml. 39 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren während des gesamten Beobachtungszeitraumes deutlich erhöht.

3.2.8. Patient 8

Männlich, 26 J., 76 kg Körpergewicht.

Operative Versorgung einer Außenbandruptur des linken oberen Sprunggelenks in Maskennarkose.

Alfentanil (mg) 1,5 2,2 2,2

Enfluran (Vol%)

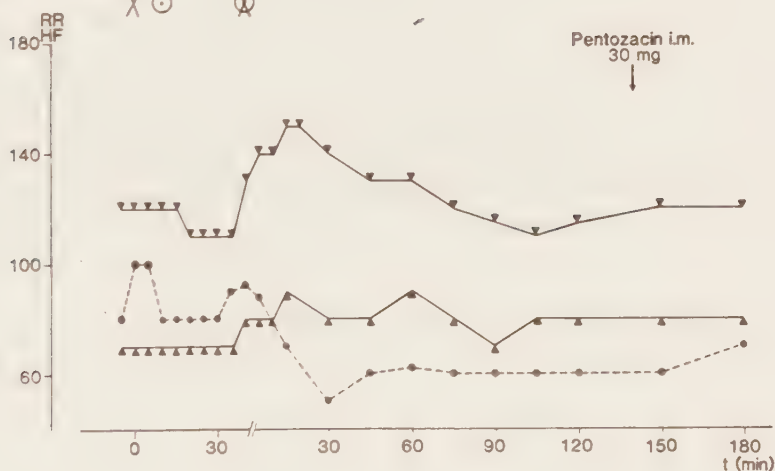


Abbildung 18: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Der Blutdruck blieb bei vorübergehend ansteigender Herzfrequenz während der Narkoseeinleitung stabil, ebenso bei Operationsbeginn. Auch während des Eingriffs herrschten stabile Kreislaufverhältnisse. 5 Minuten vor Operationsende stieg die Herzfrequenz von 80 auf 90 Schläge/Minute an. Bei Operationsende stieg auch der Blutdruck systolisch von 110 auf 130 mmHg an und diastolisch von 70 auf 80 mmHg. 1 Minute vor Operationsende setzte die Spontanatmung ein, 2 Minuten später stellte sich ausreichende Eigenatmung ein und der Patient war ansprechbar sowie zeitlich und räumlich orientiert. Der systolische Druck stieg 5 und 15 Minuten nach Narkoseende nochmals an, maximal bis 150 mmHg. Die bei Narkoseende ebenfalls leicht angestiegene Herzfrequenz sank bis zur 30. Minute nach Narkoseende kontinuierlich auf 50 Schläge/Minute ab, um im weiteren Verlauf bei Werten um 60 Schlägen/Minute zu bleiben. Ab der 75. Minute herrschten stabile Kreislaufverhältnisse. Der Patient klagte 20 Minuten nach Narkoseende kurzzeitig über Brechreiz. 140 Minuten nach Narkoseende wurde ein Schmerzmittel verlangt (30 mg Pentazocin i.m.).

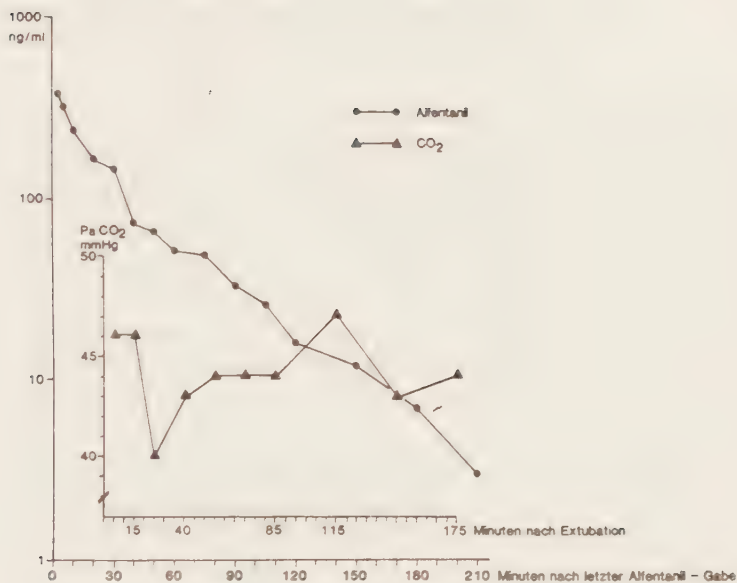


Abbildung 19: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Narkose war 28 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 150 ng/ml beendet. 36 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde die Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren nahezu während des gesamten Beobachtungszeitraumes leicht bis deutlich über die Norm erhöht.

3.2.9. Patient 9

Männlich, 61 J., 80 kg Körpergewicht.

Es wurde eine Arthrodese des rechten Handgelenkes in Intubationsnarkose durchgeführt. Alfentanil-applikation mittels Perfusor ab der 65. Minute.



Abbildung 20: Blutdruck- und Pulsverhalten während Narkose und postnarkotischer Phase.

Während Narkoseeinleitung zeigte sich ein deutlicher Blutdruckabfall bei nahezu gleichbleibender Herzfrequenz:

RR systolisch von 150 auf 100 mmHg

RR diastolisch von 75 auf 60 mmHg

Die Herzfrequenz blieb bei 65 Schlägen/Minute. 5 Minuten nach Intubation stieg der systolische Druck vorübergehend auf 120 mmHg an bei weiter abfallendem diastolische Druck und ebenfalls abfallender Herzfrequenz. Die Herzfrequenz blieb für 10 Minuten unter 55 Schlägen/Minute bei wieder leicht ansteigenden Drucken. Nach Operationsbeginn stabilisierten sich Blutdruck und Herzfrequenz. Bei Schnitt bewegte der Patient den Kopf und das linke Bein. Ab der 65. Narkoseminute, 5 Minuten nach dem letzten Alfentanilbolus, wurde Alfentanil mittels Perfusor mit 7,2 mg/Std. appliziert; der Kreislauf blieb für weitere 20 Minuten stabil. Die Alfentanilapplikation wurde 30 Minuten vor Operationsende eingestellt. Bereits 10 Minuten davor stiegen die Drucke und die Herzfrequenz leicht an. Nach Abstellen des Alfentanilperfusors stieg der Blutdruck kontinuierlich weiter an:

RR systolisch von 120 auf 180 mmHg

RR diastolisch von 80 auf 100 mmHg

20 Minuten nach Beendigung der Alfentanilapplikation zwinkerte der Patient mit den Augen, runzelte die Stirn und schwitzte stark. Da das Operationsende unmittelbar bevorstand, wurde kein Enfluran gegeben. Die Eigenatmung begann 1 Minute vor Operationsende; 2 Minuten später war die Atmung ausreichend. Der Patient hustete gegen den Tubus, war

jedoch nicht ansprechbar, mußte aber nach einer weiteren Minute wegen starken Hustens extubiert werden und war dann 4 Minuten nach Extubation ansprechbar, aber nur teilweise orientiert. Zeitliche und räumliche Orientiertheit waren erst 28 Minuten nach Extubation vollständig gegeben. Unmittelbar nach Extubation sank der Blutdruck in den Normbereich ab. Ab der 90. postnarkotischen Minute stellten sich hypotone Kreislaufverhältnisse ein:

RR 100 / 70 mmHg, Herzfrequenz um 60 Schläge/Minute. 130 Minuten nach Narkoseende verlangte der Patient ein Schmerzmittel (30 mg Pentazin i.m.).

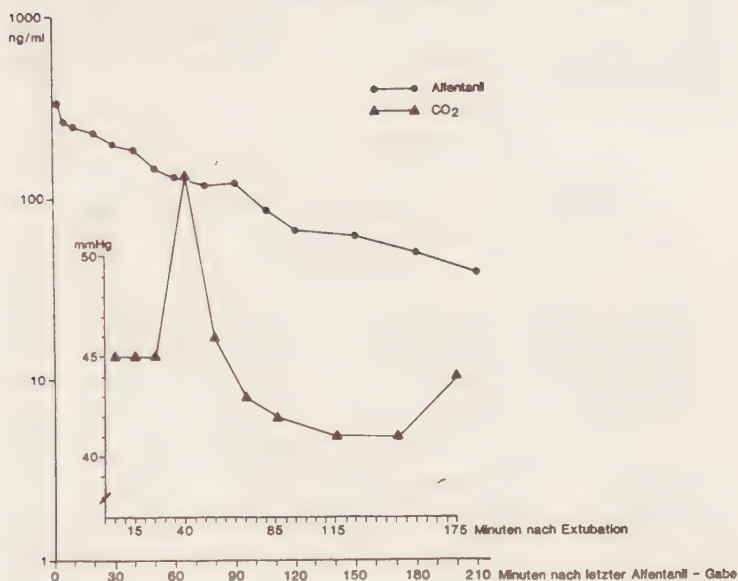


Abbildung 21: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 32 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 190 ng/ml. 99 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. In der ersten halben Stunde nach Extubation waren die arteriellen CO₂-Partialdrucke leicht erhöht. In der 40. Minute stiegen sie bis auf 54 mmHg an, ab der 85. Minute stellten sich normale CO₂-Partialdrucke ein.

3.2.10. Patient 10

Männlich, 45J., 60 kg Körpergewicht.

Osteosynthese einer Unterschenkelfraktur in Intubationsnarkose.

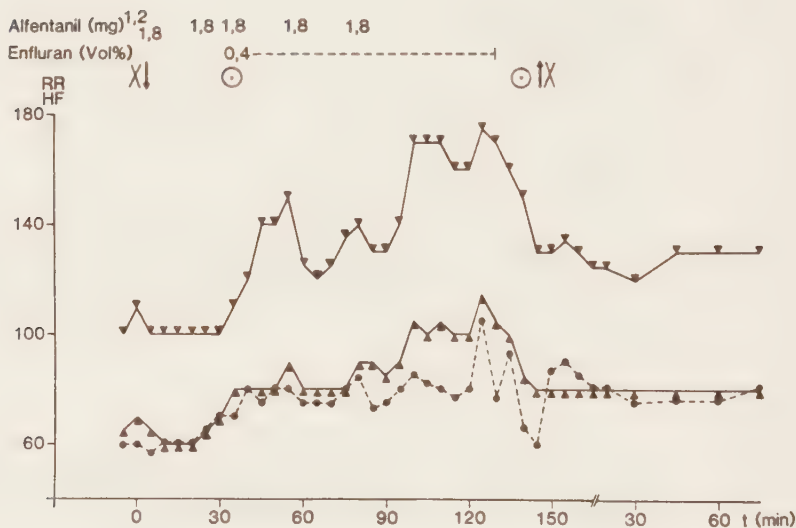


Abbildung 22: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Der Blutdruck stieg bei Narkoseeinleitung leicht an, um nach Intubation den Ausgangswert zu erreichen; die Herzfrequenz blieb stabil. Unmittelbar

nach der Intubation war für wenige Minuten eine leichte Thoraxrigidität zu beobachten. Bei Operationsbeginn runzelte der Patient die Stirn und kniff die Augen zu; nach einem zusätzlichen Bolus Alfentanil zeigte der Patient weiterhin Spontanbewegungen so daß Enfluran gegeben werden mußte. Der Blutdruck stieg trotzdem deutlich an:

RR systolisch von 110 auf 150 mmHg

RR diastolisch von 70 auf 90 mmHg

Nach dem nächsten zeitgerechten Alfentanilbolus sank vor allem der systolische Druck vorübergehend auf Normwerte ab, stieg jedoch bis zur nächsten Alfentanilgabe wieder deutlich an. Da nach dem letzten Alfentanilbolus das Operationsende in etwa 30 Minuten zu erwarten war, wurde kein Alfentanil über Perfusor appliziert. Enfluran wurde bis 10 Minuten vor Operationsende, welches sich 30 Minuten länger als erwartet hinauszog, in einer Konzentration von 0,4 Vol.% gegeben. Ab der 20. Minute nach der letzten Alfentanilgabe waren die Drucke mit 160 zu 100 mmHg deutlich erhöht. Unmittelbar vor Operationsende sank der Blutdruck wieder bei stark schwankender Herzfrequenz. Die letzte Alfentanilapplikation erfolgte 60 Minuten vor Operationsende. Die Spontanatmung setzte 5 Minuten vor Operationsende ein, 5 Minuten danach war die Eigenatmung ausreichend, nach weiteren 2 Minuten erfolgte die Extubation. Der Patient war unmittelbar davor ansprechbar, aber erst 30 Minuten nach Extubation zeitlich und räumlich orientiert. Ab der 10. Minute nach Beendigung der Narkose waren Blutdruck und Herzfrequenz stabil. Der Patient gab wiederholt leichte Schmerzen an, verlangte aber kein Analgetikum.

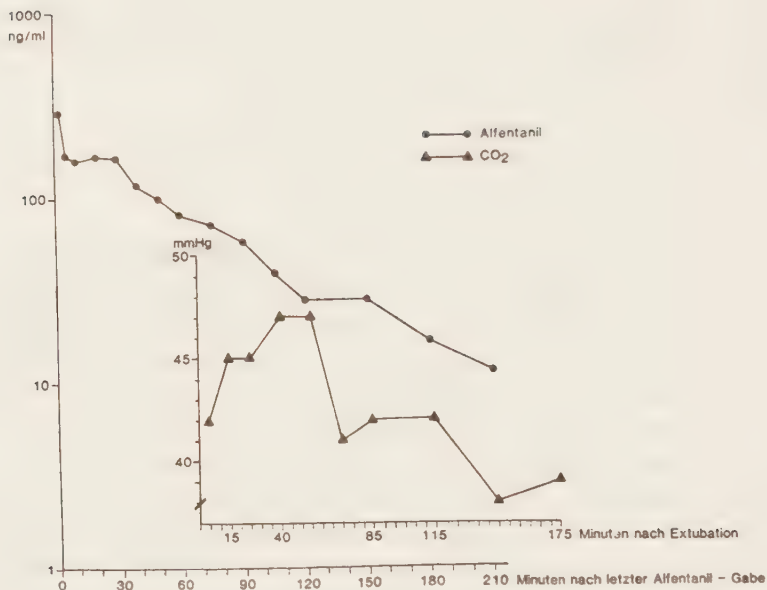


Abbildung 23: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 67 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 73 ng/ml. 48 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde die Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren in der ersten Stunde deutlich erhöht und sanken dann in den Normbereich ab.

3.2.11. Patient 11

Männlich, 34 J., 79 kg Körpergewicht.

Excision eines Sinus pilonidalis in Intubationsnarkose. Der Eingriff wurde in Bauchlage durchgeführt.

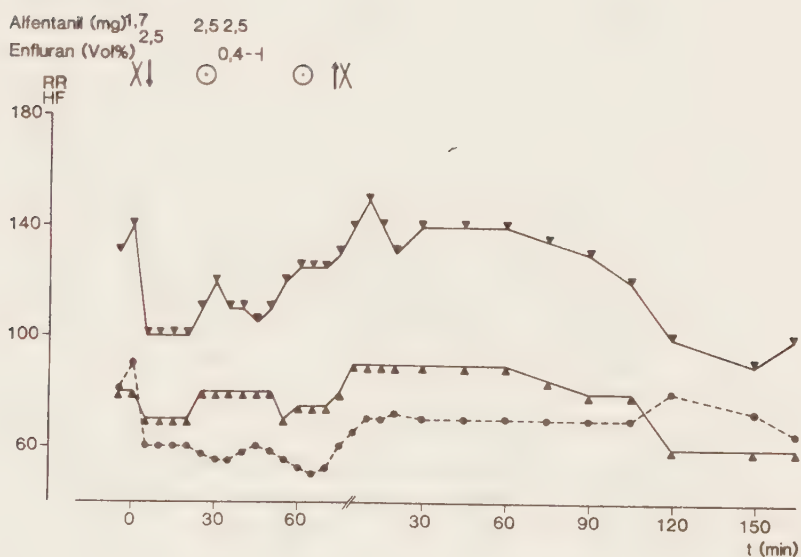


Abbildung 24: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Unmittelbar nach Narkoseeinleitung waren der systolische Druck und die Herzfrequenz leicht angestiegen, um dann nach der Intubation, ebenso wie der diastolische Druck, deutlich abzufallen:

RR systolisch von 140 auf 100 mmHg

RR diastolisch von 80 auf 70 mmHg

Die Herzfrequenz fiel von 90 auf 60 Schläge/Minute. Bei Operationsbeginn stiegen die Drucke leicht an bei geringfügig sinkender Herzfrequenz. 5 Minuten nach Schnitt spannte der Patient stark und hob den Kopf. Nach einem zusätzlichen Bolus Alfentanil traten keine Spontanbewegungen mehr auf, der Muskeltonus blieb jedoch deutlich erhöht. Nach Zugabe von Enfluran ließ der Muskeltonus nach, blieb jedoch noch erhöht. Blutdruck und Herzfrequenz änderten sich nicht nennenswert. 15 Minuten vor Operationsende wurde die Enflurangabe beendet. Der systolische Druck stieg dann bis zum Operationsende von 105 auf 125 mmHg an, der diastolische Druck und die Herzfrequenz sanken geringfügig ab. Der Patient begann 3 Minuten nach Operationsende mit der Eigenatmung, die nach weiteren 9 Minuten ausreichend war, und reagierte 10 Minuten nach Operationsende auf Ansprache. Die Extubation erfolgte 12 Minuten nach Beendigung der Operation. Der Patient war unmittelbar nach Extubation zeitlich und räumlich orientiert. Blutdruck und Herzfrequenz waren bei Narkoseende nur unwesentlich angestiegen. 10 Minuten nach Beendigung der Narkose stiegen Blutdruck und Herzfrequenz an:

RR systolisch von 130 auf 150 mmHg

RR diastolisch von 80 auf 90 mmHg,

die Herzfrequenz von 60 auf 70 Schläge/Minute und blieben bis zur 75. Minute nach Extubation weitgehend konstant. Die Drucke sanken dann bis 150. Minute bei nahezu gleichbleibender Herzfrequenz auf 90 zu 60 mmHg ab. Der Patient verlangte kein

Schmerzmittel.

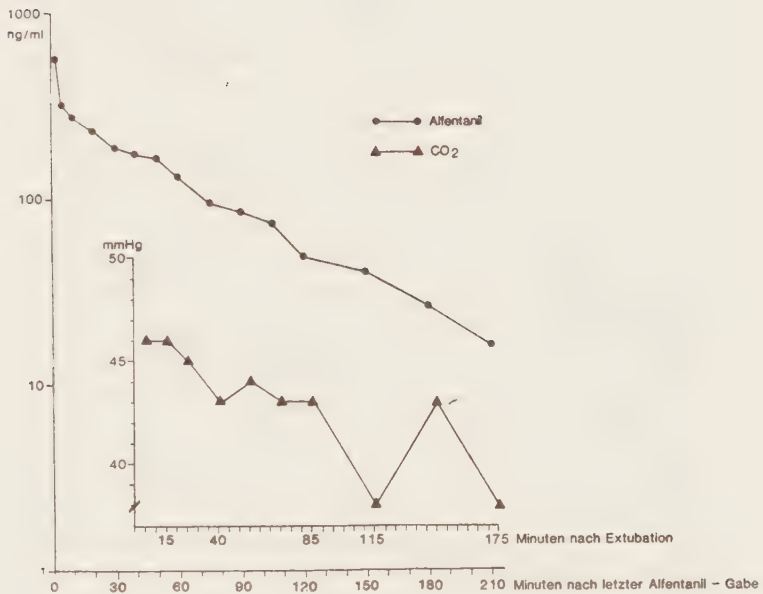


Abbildung 25: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 37 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 175 ng/ml. 71 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde die Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren anfangs deutlich, ab der 40. Minute nur noch leicht erhöht und schwankten ab der 90. Minute im Normbereich.

3.2.12. Patient 12

Weiblich, 48 J., 55 kg Körpergewicht.

Excision einer Analfistel in Intubationsnarkose.

Der Eingriff wurde in Bauchlage durchgeführt.

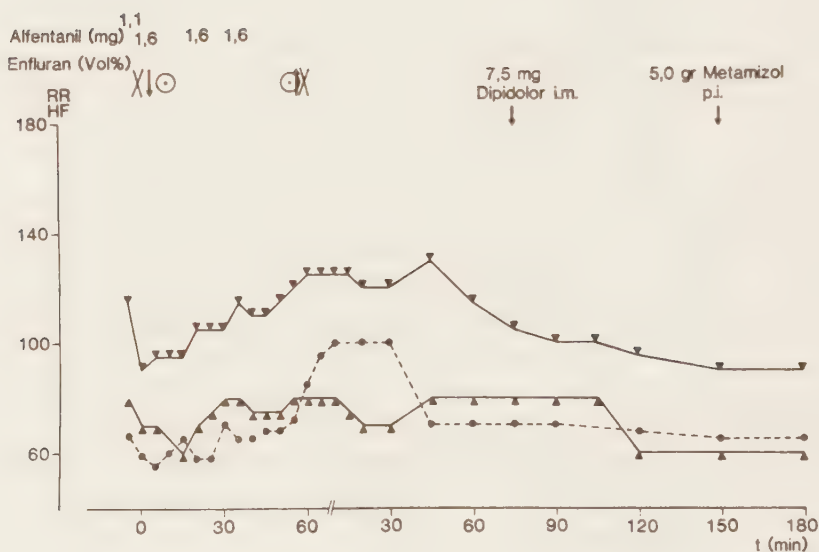


Abbildung 26: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Blutdruck und Herzfrequenz sanken bei Narkoseeinleitung und Intubation deutlich ab. Es wurde eine leichte Thoraxrigidität beobachtet. Bei Operationsbeginn blieb der systolische Druck konstant, der diastolische Druck sank weiter ab und die Herzfrequenz stieg leicht an. 10 Minuten nach Operationsbeginn stiegen die Drucke leicht an, die Herzfrequenz blieb konstant. Nach einem zeitgerechten Alfentanilbolus blieb der systolische Druck konstant, der diastolische Druck und die Herzfrequenz stiegen weiter an. Nach weiteren 15 Minuten wurde ein vorgezogener Alfentanilbolus gegeben, da die Patientin beide Arme bewegte; daraufhin traten keine Spontanbewegungen mehr auf und der Kreislauf blieb für 10 Minuten stabil; danach stieg der systolische Druck bis zum Operationsende weiter leicht an. Die Spontanatmung setzte 1 Minute nach Operationende ein und die Patientin war gleichzeitig ansprechbar. Nach 1 weiteren Minute war die Atmung ausreichend und die Patientin konnte extubiert werden. Sie war unmittelbar nach Extubation zeitlich und räumlich orientiert. Der Blutdruck blieb bei Narkoseende stabil. Die Herzfrequenz stieg jedoch von 72 auf 95 Schläge/Minute deutlich an. 30 Minuten nach Extubation klagte die Patientin über Übelkeit; in der 75. und 150. Minute verlangte sie Schmerzmittel und erhielt 7,5 mg Piritramid i.m. bzw. 1 g Metamizol in die Infusion. Die Herzfrequenz blieb für 30 Minuten mit 100 Schlägen/Minute deutlich erhöht, der Blutdruck war in der ersten postnarkotischen Stunde erhöht und sank bis zur 2. Stunde in den Normbereich ab.

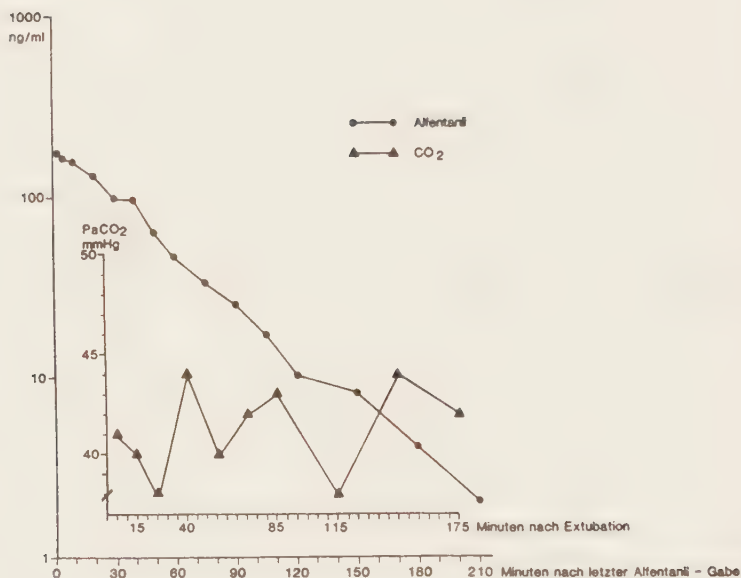


Abbildung 27: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO_2 -Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 23 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 120 ng/ml. 28 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO_2 -Partialdrucke bewegten sich im Normbereich oder leicht darunter.

3.2.13. Patient 13

Männlich, 45 J., 68 kg Körpergewicht.

Es wurde eine Umwandlung einer Magenresektion nach Billroth I in eine Resektion nach Billroth II in Intubationsnarkose durchgeführt. Ab der 70. Minute wurde Alfentanil mittels Perfusor appliziert.

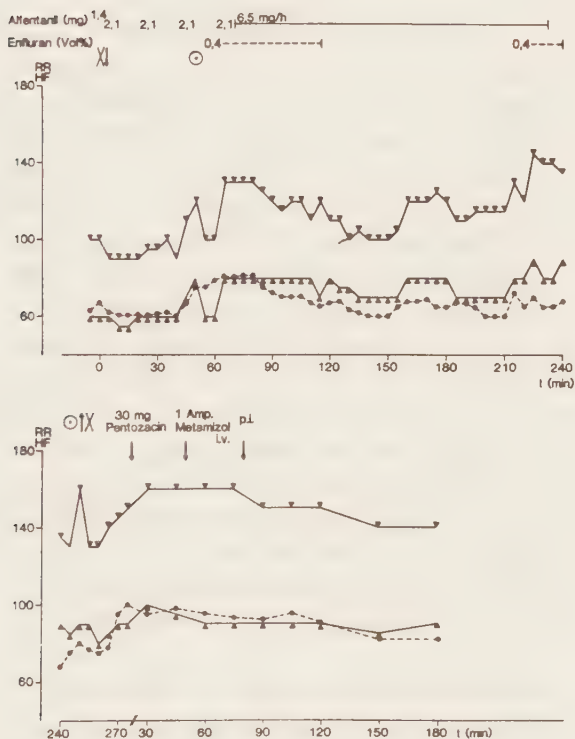


Abbildung 28: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und der postnarkotischen Phase.

Bei Narkoseeinleitung und Intubation blieb der Kreislauf stabil. Aus organisatorischen Gründen vergingen von Narkose- bis zum Operationsbeginn 50 Minuten. Auch während dieser Zeit herrschten stabile Kreislaufverhältnisse. Bei Schnitt stiegen alle Kreislaufparameter deutlich an:

RR systolisch von 90 auf 120 mmHg

RR diastolisch von 60 auf 80 mmHg

die Herzfrequenz von 60 auf 75 Schläge/Minute.

Unmittelbar nach Operationsbeginn sanken systolischer und diastolischer Druck wieder ab, die Herzfrequenz blieb stabil. 10 Minuten nach Schnitt bewegte der Patient beide Arme; nach Zugabe von 0,4 Vol.% Enfluran sistierten die Spontanbewegungen; nach weiteren 5 Minuten stiegen sowohl der systolische als auch der diastolische Druck sprunghaft an bei gleichbleibender Herzfrequenz. Gleichzeitig wurde der letzte zeitgerechte Alfentanilbolus gegeben und 5 Minuten danach 6,5 mg Alfentanil/Stunde mittels Perfusor appliziert. Unter gleichzeitiger Alfentanil- und Enfluranapplikation sanken der systolische Druck und die Herzfrequenz in der nächsten Stunde langsam ab, der diastolische Druck blieb konstant. 65 Minuten nach Schnitt wurde die Enflurangabe beendet. Blutdruck und Herzfrequenz sanken weiter. Nach weiteren 40 Minuten kam es zu einem erneuten Druck- und Frequenzanstieg, der 30 Minuten andauerte, danach sanken die Kreislaufparameter wieder etwas ab. 170 Minuten nach Operationsbeginn öffnete der Patient bei laufendem Alfentanilperfusor die Augen; die Drucke waren deutlich angestiegen, die Herzfrequenz jedoch nur leicht. Es wurde erneut Enfluran gegeben. 13 Minuten vor Operationsende wurde der Alfentanilperfusor abge-

stellt, 8 Minuten danach die Enfluranapplikation beendet. Blutdruck und Herzfrequenz blieben stabil. Die Spontanatmung setzte 1 Minute vor Operationsende ein und war 5 Minuten danach ausreichend. Die Extubation erfolgte 6 Minuten nach Operationsende und 18 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation. Der Patient war 3 Minuten vor Extubation ansprechbar und 4 Minuten danach zeitlich und räumlich orientiert. Bei Extubation stieg der systolische Druck sprunghaft an und fiel sofort danach wieder ab. Der Patient gab sofort nach Extubation starke Schmerzen an und zeigte für 30 Minuten eine deutlich Frierreaktion. Blutdruck und Herzfrequenz stiegen in den ersten 30 Minuten nach Narkoseende stark an:

RR systolisch von 130 auf 160 mmHg,

RR diastolisch von 80 auf 100 mmHg,

die Herzfrequenz von 75 auf 100 Schläge/Minute.

Alle Werte blieben erhöht. Der Patient gab 40 Minuten nach Extubation leichte Übelkeit an und verlangte wiederholt Schmerzmittel: 20 Minuten nach Narkoseende 30 mg Pentazocin i.m., 50 Minuten nach Narkoseende 500 mg Metamizol i.v., 80 Minuten nach Narkoseende 500 mg Metamizol in der Infusion.

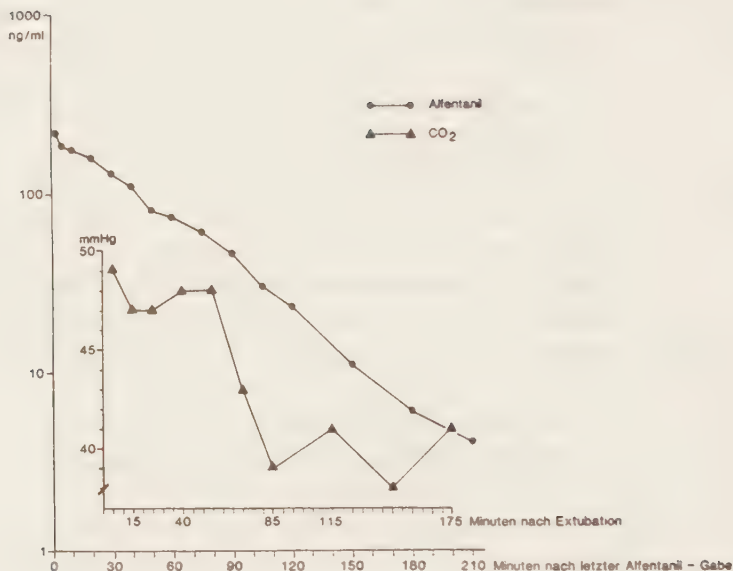


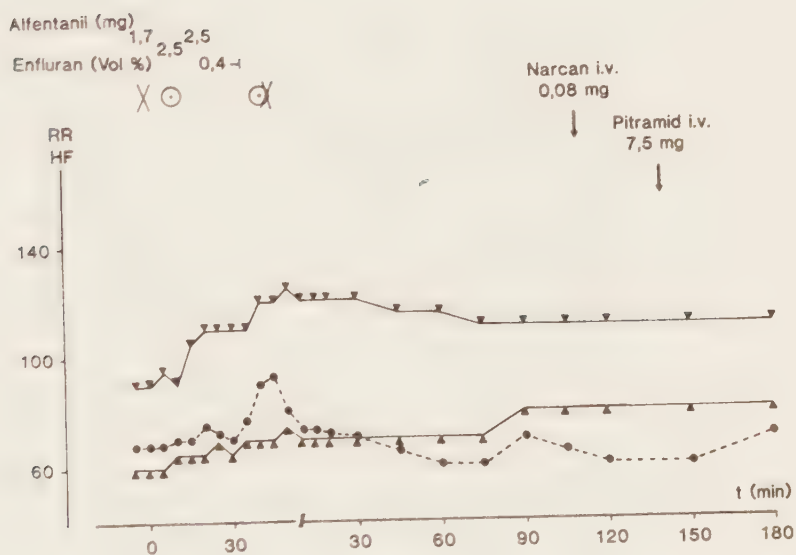
Abbildung 29: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

Die Extubation erfolgte 18 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 160 ng/ml. 43 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke waren in der 1. Stunde deutlich erhöht und schwankten dann innerhalb des Normbereichs.

3.2.14. Patient 14

Männlich, 18 J., 80 kg Körpergewicht.

Operative Versorgung einer Außenbandruptur des rechten oberen Sprunggelenkes in Maskennarkose.



Abbildungung 30: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Blutdruck und Herzfrequenz blieben bei Narkoseeinleitung stabil. Sofort bei Beginn der Beatmung mittels Maske fiel eine deutliche Thoraxrigidität auf, die nur durch repetitive Gaben von Suxamethonium zu durchbrechen war. Zum Schnitt, 10 Minuten nach Narkosebeginn, wurde 1 Bolus Alfentanil gegeben, ebenso weitere 10 Minuten danach, da wegen stark tränender Augen ungenügende Narkosetiefe angenommen wurde. 5 Minuten nach Operationsbeginn stieg der systolische Druck an, der diastolische Druck und die Herzfrequenz blieben stabil. Auch intraoperativ bestand eine ausgeprägte Thoraxrigidität weiter; da eine ungenügende Narkosetiefe nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde 15 Minuten nach Operationsbeginn Enfluran zugegeben bis 5 Minuten vor Operationsende. Bei Operationsende stiegen der systolische Druck leicht und die Herzfrequenz deutlich an; der diastolische Druck blieb konstant. 9 Minuten vor Operationsende begann der Patient spontan zu atmen; ausreichende Eigenatmung war 5 Minuten vor Operationsende gegeben. Der Patient war 3 Minuten nach Operationsende ansprechbar und 12 Minuten nach Narkoseende zeitlich und räumlich orientiert. Unmittelbar nach Beendigung der Narkose fiel die Herzfrequenz wieder ab, der Blutdruck blieb unverändert. In der postnarkotischen Phase waren die Kreislaufparameter stabil; der Patient war auffallend müde, die Zunge fiel immer wieder zurück, und er war nur auf energische Ansprache erweckbar. 110 Minuten nach Narkoseende wurden 0,08 mg Naloxon i.v. verabreicht; danach zeigte sich eine erhebliche Verbesserung der Ansprechbarkeit, die Zunge fiel nicht mehr zurück. 30 Minuten nach Naloxongabe verlangte der Patient ein Schmerzmittel (7,5 mg Piritramid i.m.).

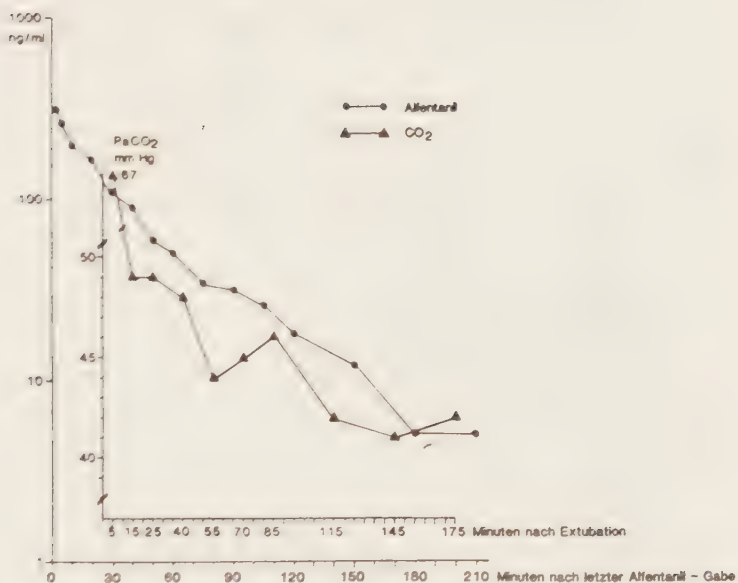


Abbildung 31: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrücke.

Das Narkoseende erfolgte 25 Minuten nach letzter Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 140 ng/ml. 34 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurde eine Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Beendigung der Narkose gemessenen arteriellen CO₂-Partialdrücke waren bis zur Naloxongabe deutlich erhöht und fielen danach in den Normbereich ab.

3.2.15. Patient 15

Männlich, 20 J., 75 kg Körpergewicht.

Materialentfernung noch einer Schulterreckgelenksfraktur links in Intubationsnarkose.

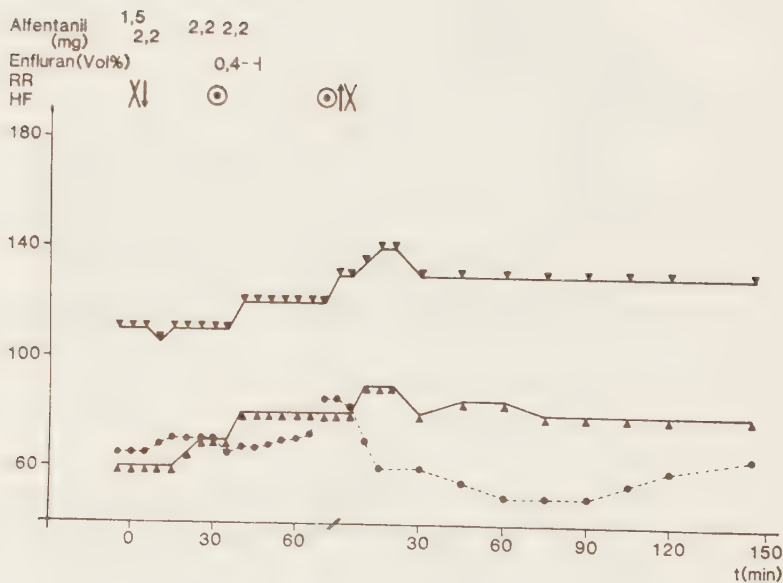


Abbildung 32: Blutdruck- und Pulsverhalten während der Narkose und in der postnarkotischen Phase.

Bei Narkoseeinleitung und Intubation blieb der Kreislauf stabil. 5 Minuten nach Operationsbeginn bewegte der Patient den rechten Arm; nach einem zusätzlichen Bolus Alfentanil blieben die Spontanbewegungen erhalten; erst nach Enflurangabe sistierten sie. 10 Minuten nach Schnitt stiegen sowohl systolischer als auch diastolischer Druck leicht an und blieben dann bis zum Operationsende stabil. Die Herzfrequenz stieg bei Operationsende deutlich an und blieb bis 30 Minuten danach erhöht. Die Spontanatmung setzte 1 Minute vor Operationsende ein und war nach 3 Minuten ausreichend; der Patient mußte jedoch unmittelbar bei Operationsende extubiert werden, da er den Tubus nicht mehr tolerierte. Er war bereits 2 Minuten vor der Extubation ansprechbar und 1 Minute danach zeitlich und räumlich orientiert. Nach Beendigung der Narkose stiegen der systolische und diastolische Druck vorübergehend leicht an und waren ab der 30. postnarkotischen Minute stabil. Die Herzfrequenz sank zwischen der 60. und 90. Minute auf 50 Schläge/Minute ab. Schmerzen wurden in der postoperativen Phase nicht angegeben.

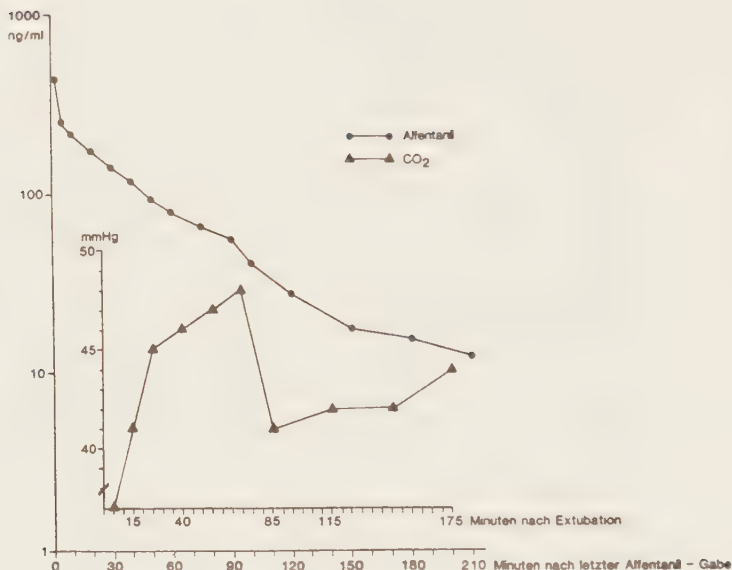


Abbildung 33: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf und postnarkotische arterielle CO₂-Partialdrucke.

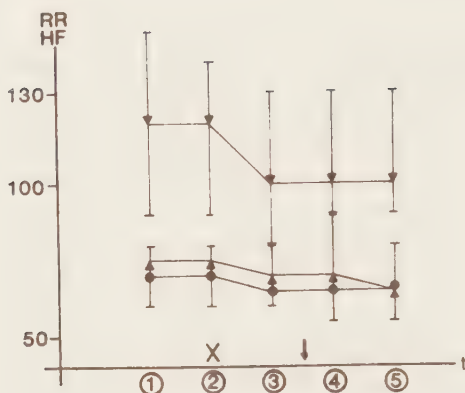
Die Extubation erfolgte 28 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation bei einer Plasmakonzentration von 143 ng/ml. 45 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe wurden die Plasmakonzentration von 100 ng/ml unterschritten. Die nach Extubation gemessenen CO₂-Partialdrucke befanden sich in den ersten 15 Minuten im Normbereich, stiegen dann bis zur 70. Minute auf 48 mmHg an, um danach in den oberen Normbereich abzufallen. Die letzte Messung nach 3 Stunden war mit 44 mmHg wieder leicht erhöht.

3.3. Ergebnisse in der Übersicht

3.3.1. Narkoseeinleitung

Bei den 4 in Maskennarkose durchgeführten Eingriffen änderten sich die Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz nach Einleitung mit Alfentanil und Etomidate 5 und 10 Minuten nach Einleitung nicht gegenüber den vor Narkosebeginn erhobenen Werten. Die oben genannten Kreislaufparameter änderten sich bei den restlichen, in Intubationsnarkose durchgeführten Eingriffen, nach der ersten Alfentanilinjektion ebenfalls nicht; nach der zweiten Bolusinjektion zur Intubation sank der systolische Druck um 17 %, der diastolische Druck um 13 %, die Herzfrequenz um 7 %. Unmittelbar nach Intubation und 5 Minuten später waren Blutdruck und Herzfrequenz unverändert gegenüber den Meßwerten unmittelbar vor Intubation.

Alle Patienten zeigten nach der ersten Injektion von Alfentanil deutliche Müdigkeit, blieben jedoch ansprechbar. Nach der langsamen Applikation von im Median 15 mg Etomidat (Extreme 12 und 30 mg) traten ausreichende Schlaftiefe und Atemstillstand ein. Die Beatmung mittels Maske wurde stets toleriert. Bei 4 Patienten (Pat.-Nr.: 5, 10, 12 und 14) trat nach der Etomidatinjektion eine deutliche, wohl alfentanilbedingte Thoraxrigidität auf, die nach Relaxierung mit Suxamethonium (1 mg/kg Körpergewicht) bei 2 Patienten durchbrochen war, bei 1 Patienten (Patient 5) trat sie nach Abklingen der Suxamethoniumwirkung wieder auf und hielt bis zum Ende der Narkose (30 Minuten Dauer) an. Beim Patienten 14 war die Thoraxrigidität so stark, daß eine Maskenbeatmung ohne repetitive Relaxierung mit Suxamethonium nicht möglich war.



Messpunkte ① 5 min vor Einleitung ④ nach Intubation
 ② nach 1. Bolus ⑤ 5 min nach Intubation
 ③ nach 2. Bolus

Abbildung 34: Kreislaufverhalten bei Narkoseeinleitung.

Alle Patienten hatten nach Abklingen der Suxamethoniumwirkung positive Cornealreflexe und feuchte Augen. Die Pupillen waren nicht maximal eng. Keiner der Patienten wehrte sich gegen die Intubation oder hustete dabei. Eine Patientin (Nummer 1) gab postoperativ an, sie habe nach Narkoseeinleitung Stimmen gehört und habe sich bewegen wollen; dies sei ihr aber nicht möglich gewesen; Schmerzen habe sie nicht verspürt und die Intubation habe sie nicht wahrgenommen.

3.3.2. Narkosetiefe bei Operationsbeginn

Die Zeit von Narkosebeginn bis Operationsbeginn betrug mindestens 6 und höchstens 50 Minuten, im Median 30 Minuten. Bis auf die Patienten 1 und 9 hatte sich bei allen ein Kreislaufplateau gebildet, das zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Intubation bis 5 Minuten vor Schnitt in etwa gleich blieb (Schwankungen unter 10 %). Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Operationsbeginns ($\pm$ 5 Minuten) einen Bolus Alfentanil von 30 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht. Bei Operationsbeginn stiegen Blutdruck und Herzfrequenz bis zu 15 % an und sanken 5 Minuten später wieder etwas ab ohne die Werte von 5 Minuten vor Schnitt zu erreichen.

4 Patienten bewegten sich bei Schnitt spontan, ohne jedoch deutliche Abwehrbewegungen zu machen. Bei allen Patienten zeigte sich zunehmender Tränenfluß, die Pupillen waren bei keinem maximal eng und die Cornealreflexe waren bei allen, so weit prüfbar, erhalten.

3.3.3. Narkosetiefe während des Eingriffs

Alle Patienten hatten auch während des chirurgischen Eingriffs dauernd leichten Tränenfluß und einen positiven Cornealreflex, außer es wurde Enfluran gegeben. Bei insgesamt 4 Patienten stiegen der systolische und/oder der diastolische Druck zu irgend einen Zeitpunkt während des chirurgischen Eingriffs um 30 % oder mehr an bzw. erreichte der diastolische Druck einen Wert von 100 mmHg oder mehr. Bei 5 Patienten stieg die Herzfrequenz um 20 % oder mehr an.

Pat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RR	++	+++	+	∅	∅	++	∅	∅	+++	+++	++	+	+++	++	+
HF	++	+	+	∅	∅	∅	∅	∅	+	++		∅	+++	++	∅
unge- nügend	ja	ja	∅	∅	∅	∅	∅	∅	ja	ja	ja	∅	ja	ja	∅

0 Anstieg bis 10 %
 + Anstieg von 10 - 20 %
 ++ Anstieg von 20 - 30 %
 +++ Anstieg über 30 %

Tabelle 3: Intraoperative Narkosetiefe, beurteilt an Blutdruck und Herzfrequenzreaktionen.

Bei 7 Patienten mußte die Narkosetiefe, gemessen an den Kreislaufparametern Blutdruck und Herzfrequenz, als nicht ausreichend beurteilt werden.

Pat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----

Spontan- bewegung	+	+	∅	∅	∅	+	∅	∅	+	∅	+	+	+	∅	+
----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Augen- bewegung	+	∅	∅	∅	∅	+	∅	∅	+	+	+	∅	+	∅	∅
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

unge- nugend	ja	ja	∅	∅	∅	ja	∅	∅	ja	ja	ja	ja	ja	∅	ja
-----------------	----	----	---	---	---	----	---	---	----	----	----	----	----	---	----

Tabelle 4: Narkosetiefe beurteilt an motorischen Phänomenen.

Bei 9 Patienten mußte die Narkosetiefe gemessen am Auftreten von Spontanbewegungen und/oder Öffnen der Augen als ungenugend beurteilt werden.

Pat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----

Kreisla.- reakt.	+	+	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+	+	+	∅	+	+	∅
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

motor. Reakt.	+	+	∅	∅	∅	+	∅	∅	+	+	+	+	+	+	∅	+
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

ungenüg. Narkose- tiefe	ja	ja	∅	∅	∅	ja	∅	∅	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
-------------------------------	----	----	---	---	---	----	---	---	----	----	----	----	----	----	----

Tabelle 5:

Narkosetiefe, beurteilt an Blutdruck und Herzfrequenzreaktionen sowie an motorischen Reaktionen.

Bei zwei Drittel der Patienten war die Narkosetiefe als ungenügend zu beurteilen. 6 Patienten zeigten sowohl nicht tolerable Kreislaufreaktionen als auch Spontanbewegungen. 1 Patient zeigte ausschließlich Kreislaufreaktionen und 3 Patienten reagierten ausschließlich mit Spontanbewegungen ohne gleichzeitige deutliche Kreislaufveränderungen. Nur ein Drittel aller durchgeführten Narkosen konnten nach klinischen Kriterien als gut bezeichnet werden.

3.3.3.1. Enfluranapplikation

Bei 8 der 10 als ungenügend tief eingestuften Narkosen wurde zu verschiedenen Zeitpunkten ein- oder mehrmals für unterschiedlich lange Zeit Enfluran gegeben. Bei 2 der oben genannten 10 Narkosen wurde auf Enfluran verzichtet: Patient 9 zeigte war alle Kriterien für Enfluranzusatz; da diese jedoch erst kurz vor Operationsende auftraten, wurde darauf verzichtet. Patient 12 bewegte sich kurz nach Operationsbeginn spontan; nach einem zusätzlichen Alfentanilbolus sistierten die Spontanbewegungen jedoch, so daß auf Enfluran verzichtet werden konnte.

Narkosen bis 45 Minuten Dauer:

Es wurde nur bei einem von 5 Patienten Enfluran zugesetzt, da bei ihm (Patient 14) eine ausgeprägte Thoraxrigidität mit ungewöhnlich hohen Beatmungsdrücken auftrat und es nicht ausgeschlossen werden konnte, daß er zu wach war.

Narkosen bis 90 Minuten Dauer:

Bei 3 von 5 Patienten mußte Enfluran zugegeben werden, um eine befriedigende Narkosetiefe zu erreichen.

Narkosen über 90 Minuten Dauer:

Hier erhielten 4 von 5 Patienten Enfluran, wobei bei dem 5. Patienten erst kurz vor Operationsende die Kriterien für einen Enfluranzusatz gegeben waren, so daß darauf verzichtet werden konnte.

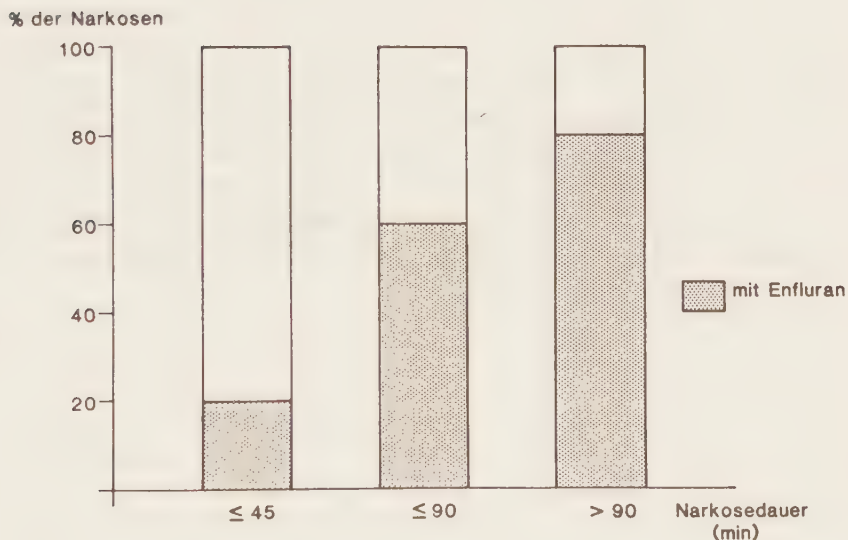


Abbildung 35: Narkosedauer und Enfluranapplikation.

3.3.4. Narkoseende

In der Zeit von 15 Minuten vor Extubation bis 15 Minuten danach stiegen die systolischen Drucke im Median von 120 auf 140 mmHg an, bei Extremen von 105 und 180 mmHg 10 Minuten vor Extubation (Abb. 33). Die Drucke 5 Minuten vor und 5 Minuten nach Extubation waren mit 130 mmHg identisch. Von 5 Minuten nach Extubation bis 10 Minuten danach war dann im Median ein Druckanstieg von 130 auf 140 mmHg zu beobachten. Die diastolischen Drucke veränderten sich von 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Extubation in Median praktisch nicht: Sie schwanken zwischen 80 und 85 mmHg, wobei die höchsten diastolischen Drucke mit 105 mmHg 5 Minuten nach Extubation beobachtet wurden. Die Herzfrequenz stieg von 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Extubation im Median von 70 auf 88 Schläge/Minute an, wobei die maximalen Werte 10 Minuten nach Extubation registriert wurden.

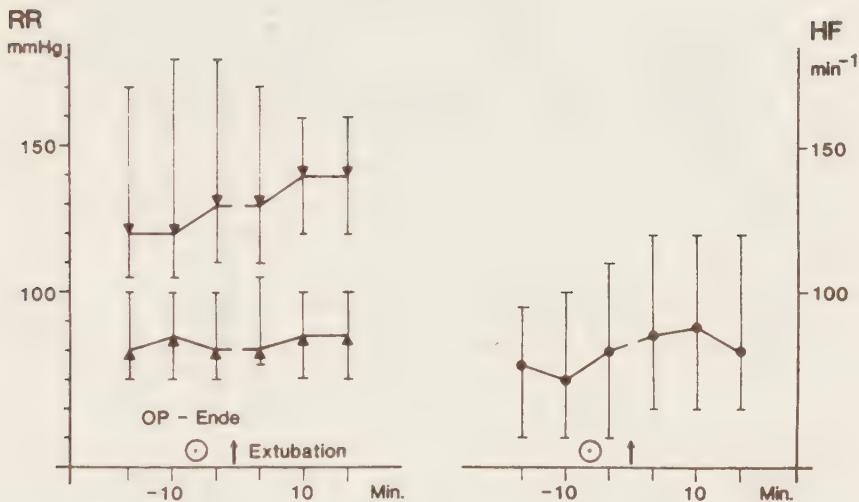


Abbildung 36: Kreislaufverhalten bei Operations- und Narkoseende.

Die Extubation der Patienten konnte im Median 5 Minuten nach Operationsende erfolgen. Die Extreme betrugen 0 und 12 Minuten. Die Extubation wurde durchgeführt, wenn die Patienten ansprechbar waren und ausreichende Spontanatmung vorlag, oder wenn der Tubus bzw. die Maske nicht mehr toleriert wurden.

Die Spontanatmung setzte bei 8 Patienten 11 bis 1 Minute vor Operationsende ein, bei 1 Patienten bei

Operationsende, bei 5 Patienten 1 bis 5 Minuten nach Operationsende und bei einem Patienten erst 10 Minuten danach. Im Median setzte die Eigenatmung 1 Minute vor Operationsende ein, bei Extremen von 11 Minuten vor und 10 Minuten nach Operationsende. Bei den 8 Patienten die Enfluran erhalten hatten, begann die Spontanatmung ebenfalls im Median 1 Minute vor Operationsende. Bei den 7 Patienten, die kein Enfluran erhalten hatten, setzte die Spontanatmung im Median 1 Minute später ein, nämlich bei Operationsende.

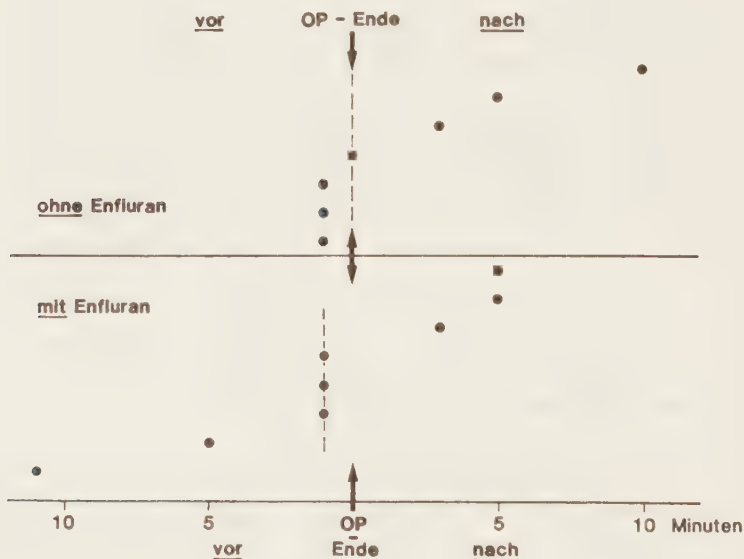


Abbildung 37: Beginn der Spontanatmung bezogen auf das Operationsende, Mediane als gestrichelte Linien angegeben, bei Narkosen mit bzw. ohne Enfluran.

Alle Patienten hatten spätestens 10 Minuten nach dem Einsetzen der Spontanatmung auch ausreichende Eigenatmung, im Median nach 3 Minuten. Patienten, die Enfluran erhalten hatten, zeigten im Median nach 4 Minuten ausreichende Eigenatmung, ohne Enfluran bereits nach 2 Minuten.

Die letzte Alfentanilapplikation sollte etwa 30 Minuten vor dem zu erwartenden Operationsende statt finden. Bei Operationen, die deutlich weniger Zeit als 30 Minuten beanspruchten, war dies jedoch nicht möglich. Der Abstand von der letzten Alfentanilapplikation bis zum Operationsende betrug im Median 26 Minuten (Extreme 7 und 60 Minuten), von OP-Ende bis zur ausreichenden Spontanatmung im Median 5 Minuten (Extreme -5 und +15 Minuten). Die Zeit von der letzten Alfentanilapplikation bis zum Beginn ausreichender Eigenatmung betrug im Median 30 Minuten bei Extremen von 15 und 65 Minuten.

14 Patienten verfügten bei Extubation bzw. bei Entfernung der Beatmungsmaske über ausreichende Eigenatmung; 1 Patient (Patient 5) jedoch erst 5 Minuten nach Entfernung der Maske; dieser Patient war zum Zeitpunkt der Maskenabnahme bereits ansprechbar, tolerierte die assistierte Beatmung jedoch nicht mehr.

Die Extubation konnte im Median 5 Minuten nach Operationsende durchgeführt werden bei Extremen von 0 und 12 Minuten (Abb. 35) .

13 Patienten waren unmittelbar vor Extubation ansprechbar, einer davon bereits kurz vor Operationsende. 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Extubation nicht ansprechbar, mußten jedoch extubiert werden, da sie den Tubus nicht mehr tolerierten. Patient 6 war 1 Minute nach Extubation ansprechbar, Patient 9 nach 4 Minuten. Bei beiden war bei Extubation ausreichende Eigenatmung gewährleistet.

Im folgenden soll dargestellt werden, ob die Applikation von Enfluran Einfluß nimmt auf den Zeitpunkt ausreichender Eigenatmung sowie auf den Zeitpunkt der Extubation, jeweils bezogen auf das Operationsende.

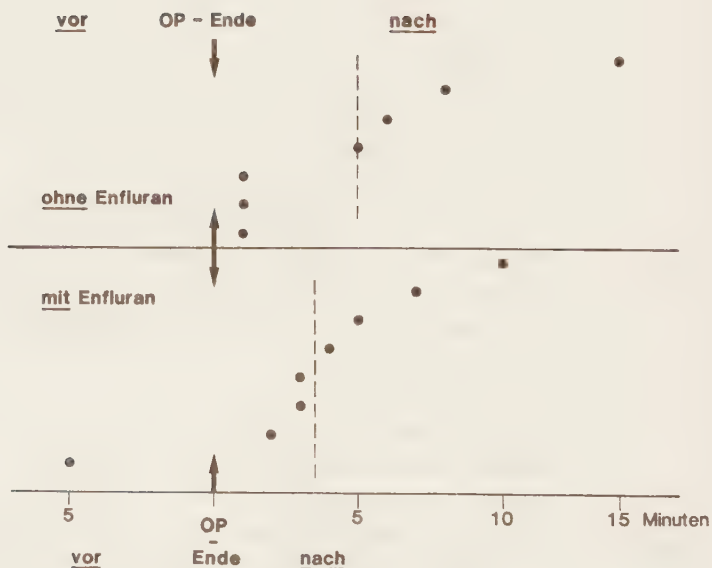


Abbildung 38: Beginn ausreichender Eigenatmung nach Operationsende; Mediane als gestrichelte Linien gezeichnet, bei Narkosen mit bzw. ohne Enfluran.

Es zeigte sich, daß Patienten, die während des Eingriffs zu irgendeinem Zeitpunkt Enfluran erhalten hatten, 1,5 Minuten früher ausreichend spontan atmeten, als Patienten, die kein Enfluran erhalten hatten.

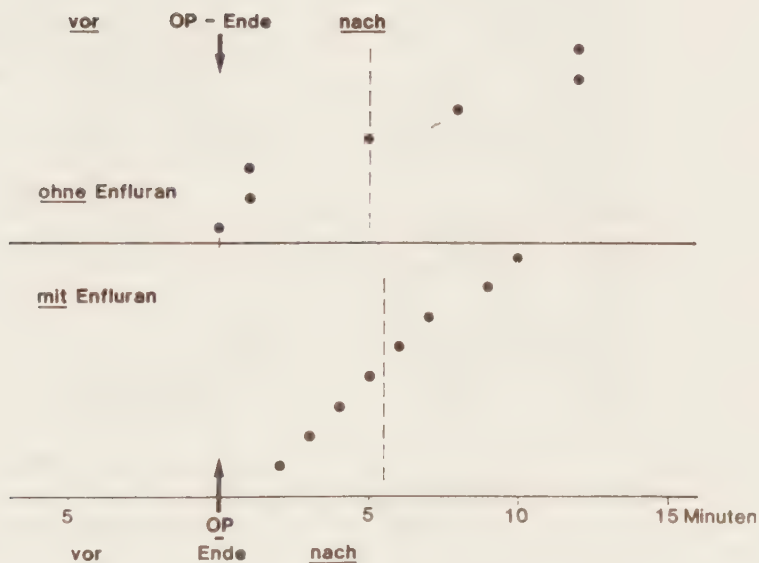


Abbildung 39: Zeitpunkt der Extubation, bezogen auf das Operationsende; Mediane als gestrichelte Linien gezeichnet, bei Narkosen mit bzw. ohne Enfluran.

Hier zeigte sich, daß Patienten, die während des Eingriffs zu irgendeinem Zeitpunkt Enfluran erhalten hatten, 30 Sekunden später extubiert werden konnten, als solche, die kein Enfluran erhalten hatten, d.h., bezüglich des Zeitpunktes der Extubation besteht kein klinisch relevanter Unterschied.

Allen Patienten wurden, nachdem sie extubiert worden waren bzw. die Maske abgenommen worden war, dieselben Fragen und Aufgaben gestellt. Erst wenn alle Fragen richtig beantwortet werden konnten, wurde angenommen, daß der Patient zeitlich und räumlich orientiert war. 10 Patienten beantworteten alle Fragen in den ersten beiden Minuten nach Extubation, 1 Patient nach 4 Minuten, 1 Patient nach 10 Minuten, ein weiterer nach 13 Minuten, 2 Patienten erst nach 30 Minuten. Von den 5 Patienten, deren zeitliche und räumliche Orientierung verzögert eintrat, hatten 4 Enfluran erhalten. Patient 9 hatte kein Enfluran erhalten, war jedoch erst 4 Minuten nach Extubation ansprechbar. Alle Patienten konnten alle Fragen, bis auf die nach dem genauen Datum, innerhalb von 5 Minuten nach Extubation richtig beantworten. Der linke Daumen konnte von allen Patienten in den ersten 2 Minuten richtig gezeigt werden, alle Patienten blieben während des gesamten Beobachtungszeitraumes ansprechbar, sowie zeitlich und räumlich orientiert. Auffallend war, daß alle Patienten unmittelbar postoperativ sehr wach und kooperativ waren, aber 10 bis 15 Minuten später im Aufwachraum sofort wieder einschliefen. Sie waren jedoch auf leise Ansprache oder, wenn zum Blutabnehmen an ihnen manipuliert wurde, sofort erweckbar. Sie wirkten euphorisch, selbst wenn sie Schmerzen angaben; 1 Patient bemerkte, daß er bei allen vorangegangenen Operationen (bisher 6) noch nie eine so angenehme Aufwachphase gehabt hätte.

3.3.5. Postoperativ beobachtete Nebenwirkungen

Es wurden bei 12 Patienten folgende Nebenwirkungen beobachtet: Frierreaktion, Übelkeit, Erbrechen.

Frierreaktionen traten 5 bis 10 Minuten nach Extubation auf und dauerten maximal 30 Minuten an; sie waren nicht sehr stark ausgeprägt, wurden jedoch von den 7 betroffenen Patienten als unangenehm empfunden.

Übelkeit wurde von 4 Patienten zwischen der 30. und 120. Minute nach Extubation angegeben und mußte nicht therapiert werden; in keinem Fall kam es zum Erbrechen.

Juckreiz wurde unmittelbar nach Übergabe an den Aufwachraum von 2 Patienten angegeben und dauerte 30 Minuten an.

Eine Therapie der oben genannten Nebenwirkungen wurde in keinen Fall durchgeführt.

Bei Patient 13 kam es sowohl zu Frierreaktion als auch zu Übelkeit; sonst traten die Nebenwirkungen stets solitär auf.

3.3.6. Postoperative Analgetikaapplikation

In der postoperativen Phase wurden Analgetika nur dann verabreicht, wenn die Patienten mit Nachdruck danach verlangten. Zur Anwendung kamen die Medikamente Pentozacin, Piritramid und Metamizol. Es wurden an insgesamt 9 Patienten zwischen der 28. und 160. Minute nach Extubation ein- bis dreimal Analgetika verabreicht: 6 Patienten erhielten einmal, 2 Patienten zweimal, 1 Patient dreimal ein

Schmerzmittel. 6 Patienten gaben nur leichte, durchaus erträgliche Schmerzen an und verlangten keine Analgetika. Eine Häufung der Schmerzmittelapplikation zeigte sich zwischen der 120. und 150. Minute nach Narkoseende.

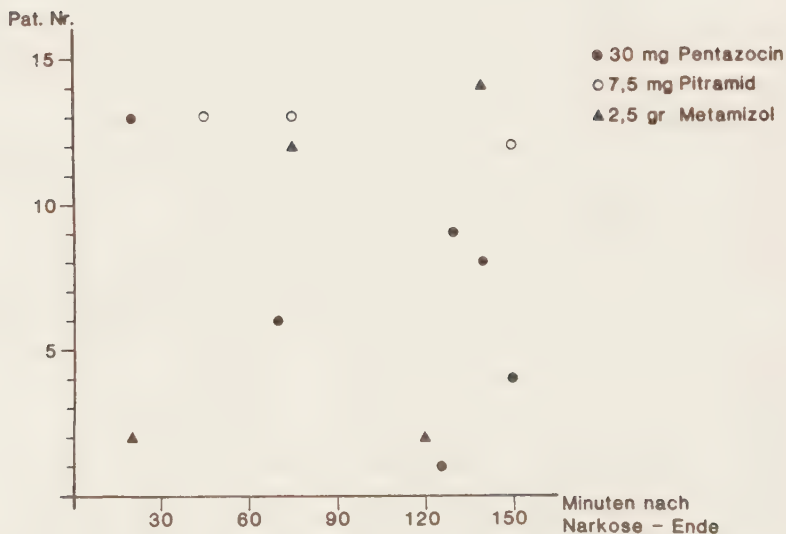


Abbildung 40: Postoperative Analgetikaapplikation.

3.3.7. Arterielle CO₂-Partialdrucke in der postnarkotischen Phase.

Die postoperativ gemessenen arteriellen CO₂-Partialdrucke zeigten eine große Streuung, und zwar sowohl inter- als auch intraindividuell. Dennoch liessen sich bezugnehmend auf die Einteilung nach kurzen, mittellangen und langen Eingriffen Unterschiede in der Höhe der CO₂-Partialdrucke aufzeigen.

3.3.7.1. Arterielle CO₂-Partialdrucke in Abhängigkeit von der Narkosedauer.

Eingriffe bis 45 Minuten Dauer:

Die Medianwerte der CO₂-Partialdrucke befanden sich stets oberhalb der Normwerte (38 bis 42 mmHg). Der höchste Wert (47 mmHg) fand sich 15 Minuten nach Extubation, danach sank er bis zur 40. Minute auf 44 mmHg ab, um nach 1 1/2 Stunden und 2 Stunden erneut auf 46 mmHg anzusteigen; nach 2 1/2 Stunden lagen die Medianwerte noch bei 44 mmHg. Die Spannweiten schwankten zwischen 37 und 67 mmHg, wobei beide Extremwerte in den ersten 15 Minuten nach Extubation gemessen wurden. Die übrigen Extremwerte bewegten sich zwischen 39 und 52 mmHg. Bei allen 5 Patienten handelte es sich um Eingriffe an Extremitäten. Nur die Patienten, bei denen eine Bandnaht durchgeführt worden war, verlangten ein Analgetikum. Bei diesen 3 Patienten wurden Analgetika in der 140. bzw. 150. Minute nach Extubation appliziert, also nicht vor dem erneuten CO₂-Anstieg, sondern erst, nachdem die CO₂-Partialdrucke bereits wieder leicht abgesunken waren.

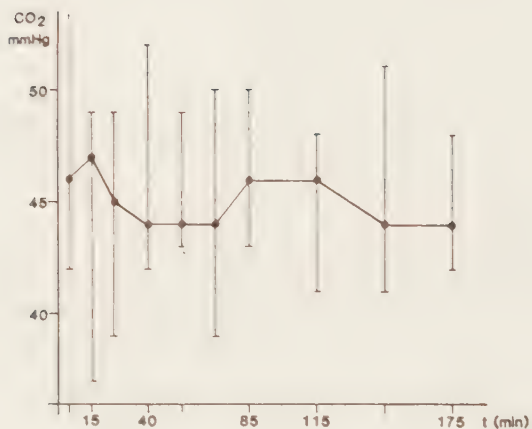


Abbildung 41: Median und Extreme der postoperativen CO₂-Partialdrucke bei Eingriffen bis 45 Minuten Dauer.

Eingriffe von 46 bis 90 Minuten Dauer:

Die Medianwerte der CO₂-Partialdrucke schwankten in den ersten 40 Minuten nach Extubation sehr stark zwischen 37 und 43 mmHg; bis zur 90. Minute bewegten sie sich um 42 mmHg; ab der 2. Stunde nach Extubation blieben sie im Normbereich. Die Extreme

schwankten zwischen 36 und 49 mmHg. Von diesen 5 Patienten, die sich verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterzogen hatten, verlangten nur 2 Analgetika und zwar in der 70. bzw. 75. Minute und in der 150. Minute nach Extubation. Bei beiden Patienten trat nach Schmerzmittelapplikation keine Erhöhung der CO_2 -Partialdrucke auf.

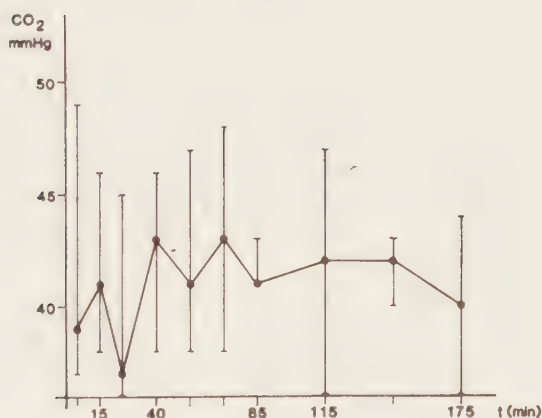


Abbildung 42: Median und Extreme der postoperativen CO_2 -Partialdrucke bei Eingriffen von 46 bis 90 Minuten Dauer.

Eingriffe über 90 Minuten Dauer:

Unmittelbar nach Extubation fand sich ein im oberen Normbereich liegender Medianwert der CO_2 -Partialdrucke; bis zur 40. Minute nach Extubation stiegen

die Medianwerte bis 47 mmHg an, um dann bis zur 70. Minute wieder in den Normbereich abzufallen. Sie schwankten dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes im Normbereich. Die Extreme betrugen 35 und 54 mmHg.

Von diesen 5 Patienten verlangte nur ein einziger kein Analgetikum. Bei Patient 13 zeigte sich, daß erst nach ausreichender Schmerzmittelgabe die CO_2 -Partialdrucke in den Normbereich absanken; bei den übrigen 3 Patienten hatte die Analgetikagabe keinen Einfluß auf die CO_2 -Partialdrucke.

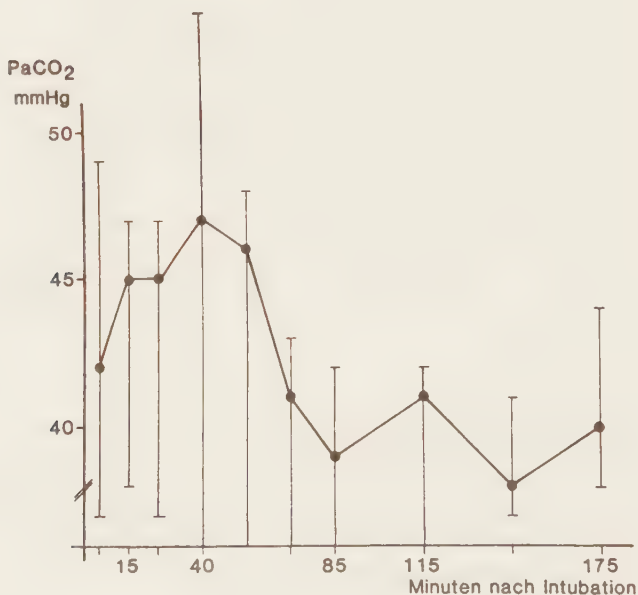


Abbildung 43: Median und Extreme der postoperativen CO_2 -Partialdrucke bei Eingriffen über 90 Minuten Dauer.

3.3.7.2. Arterielle CO_2 -Partialdrucke in der postnarkotischen Phase in Abhängigkeit von einer Enfluranapplikation

Bei Eingriffen, die zeitweise mit Enfluran durchgeführt wurden (Patienten 1, 2, 6, 10, 11, 13, 14, 15), blieben die Mediane der CO_2 -Partialdrucke in der ersten Stunde nach der Extubation mit Werten zwischen 44 und 44,5 mmHg erhöht. 1 1/2 Stunden nach Narkoseende wurden im Median CO_2 -Drucke von 41,5 bis 42 mmHg gemessen.

Nach Eingriffen ohne Enfluranapplikation (Patienten 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12) waren die CO_2 -Partialdrucke anfangs im Median mit 45 mmHg ebenfalls deutlich erhöht, sanken dann aber bis zur 25. Minute nach Extubation in den Normbereich ab und blieben ab der 40. Minuten stabil bei 43 mmHg.

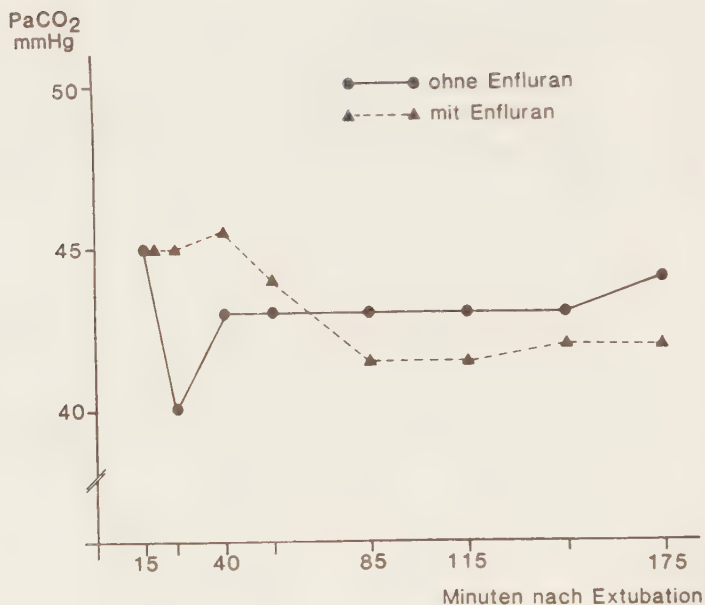


Abbildung 44: Median der postoperativen CO_2 -Partialdrucke nach Eingriffen mit und ohne Enfluranzusatz.

3.3.7.3. Arterielle CO_2 -Partialdrucke in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Alfentanilapplikation vor Narkoseende

Die letzte Alfentanilapplikation fand im Median 28 Minuten vor dem Narkoseende statt (Extreme 17 und 67 Minuten).

In der ersten Stunde nach Beendigung der Narkose traten CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Alfentanilapplikation auf, d.h. in der ersten postoperativen Stunde mußte immer mit dem Auftreten deutlich erhöhter CO_2 -Partialdrucke gerechnet werden.

In der zweiten postoperativen Stunde traten nur dann CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg auf, wenn das letzte Alfentanil kürzer als 30 Minuten vor dem Narkoseende verabreicht worden war.

Die zwei Patienten, die in der dritten postoperativen Stunde noch erhöhte CO_2 -Partialdrucke aufwiesen, hatten beide 17 Minuten vor dem Narkoseende den letzten Alfentanilbolus erhalten.

3.3.8. Alfentanilplasmakonzentrationsverläufe

Von 14 Patienten wurden Alfentanilkonzentrationen im Plasma über 210 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation gemessen (siehe Methodik). Die semilogarithmische Darstellung der gemessenen Plasmakonzentrationen zeigte sowohl bei den Einzeldarstellungen (siehe 3.2. Einzelfalldarstellungen), als auch bei der Auftragung der Mediane einen biphasischen Kurvenverlauf: einem schnellen initialen Konzentrationsabfall mit einer Halbwertszeit $t_{1/2\alpha} = 17,5$ Minuten folgte ein langsamerer Konzentrationsabfall mit einer Halbwertszeit $t_{1/2\beta} = 92$ Minuten.

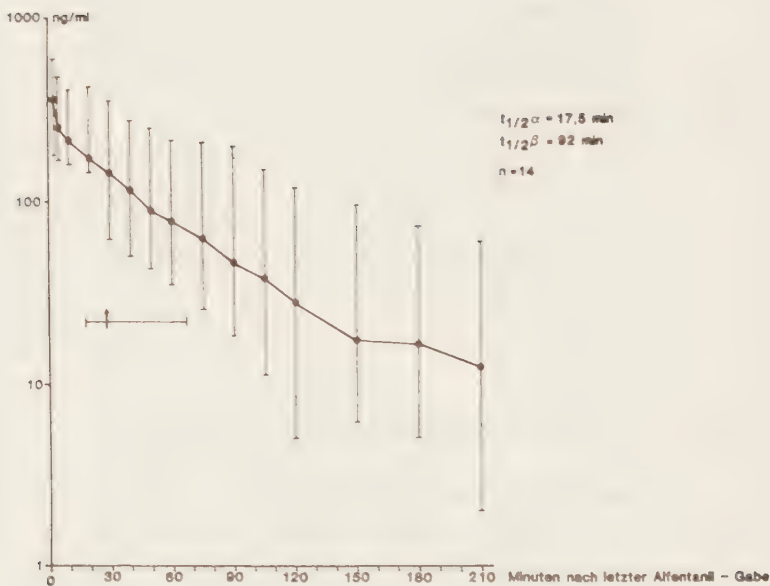


Abbildung 45: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf von 14 Patienten. Median und Extreme.

2,5 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation wurde im Median eine Alfentanilplasmakonzentration von 350 ng/ml gemessen (Extreme 172 und 580 ng/ml). Zum Zeitpunkt der Extubation (17 bis 67 Minuten nach der letzten Alfentanilapplikation) ergab sich im Median eine Alfentanilplasmakonzentration von 144 ng/ml (Extreme 47 und 400 ng/ml).

Am Ende des Beobachtungszeitraums, d.h. 210 Minuten

nach der letzten Alfentanilapplikation wurde im Median eine Plasmakonzentration von 12 ng/ml erreicht (Extreme 2 und 58 ng/ml).

3.3.8.1. Alfentanilplasmakonzentrationszeitverläufe in Abhängigkeit von der Narkosedauer

Bei Eingriffen bis 45 Minuten Dauer betrug die Alfentanilplasmakonzentration nach der letzten Alfentanilapplikation im Median 340 ng/ml (Extreme 240 und 400 ng/ml). Die Halbwertszeiten betrugen für die schnelle initiale Eliminationsphase 17,5 Minuten und für den langsamen Konzentrationsabfall 79 Minuten.

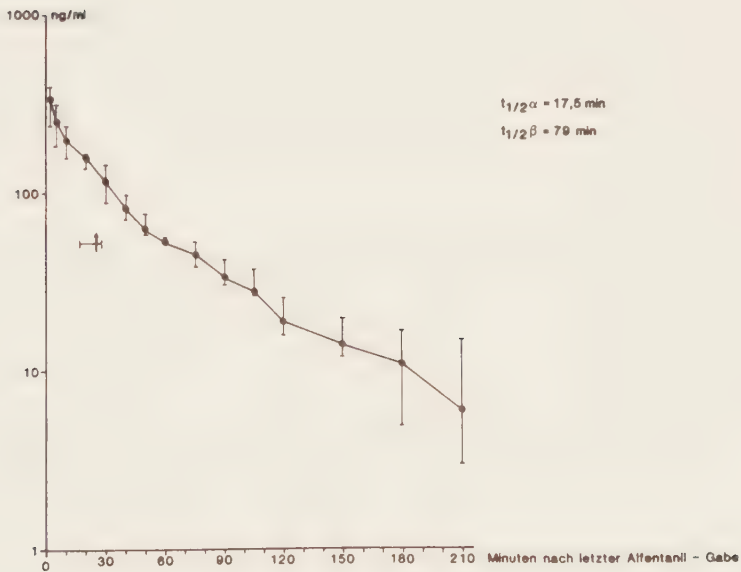


Abbildung 46: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf bei Eingriffen bis 45 Minuten Dauer. Median und Extreme. Patienten 5, 7, 8, 14.

Das Narkoseende erfolgte im Median 25 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe (Extreme 17 und 28 Minuten) bei einer Plasmakonzentration von 145 ng/ml (Extreme 140 und 170 ng/ml). Nach 3,5 Stunden wurde eine Alfentanilplasmakonzentration von 6 ng/ml erreicht (Extreme 6 und 15 ng/ml).

Die Eingriffe von 46 bis 90 Minuten Dauer zeigten nach Beendigung der Alfentanilapplikation eine deutliche höhere Alfentanilplasmakonzentration als die kürzeren Eingriffe. Die Alfentanilkonzentrationen wurden hier zwischen 170 und 560 ng/ml, im Median 427 ng/ml, gemessen.

Die Halbwertszeiten betrugen für die schnelle initiale Eliminationsphase 9 Minuten und für den langsameren Konzentrationsabfall 90 Minuten.

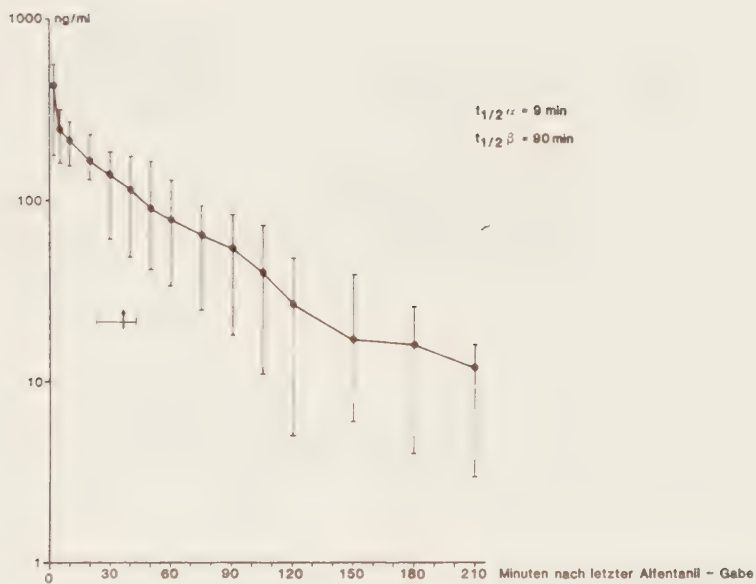


Abbildung 47: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf bei Eingriffen von 46 bis 90 Minuten Dauer. Median und Extreme. Patienten 3, 6, 11, 12, 15.

Die Extubation erfolgte im Median 37 Minuten (Extreme 23 und 43 Minuten) nach der letzten Alfentanilgabe bei einer Plasmakonzentration von 140 ng/ml (Extreme 47 und 175 ng/ml). Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde eine Alfentanilplasmakonzentration von 12 ng/ml (Extreme 3 und 16 ng/ml) erreicht.

Bei Eingriffen über 90 Minuten Dauer betrug die Alfentanilplasmakonzentration nach der letzten Alfentanilapplikation im Median 280 ng/ml (Extreme 215 und 518 ng/ml).

Die Halbwertszeiten waren mit 37 Minuten für die initiale Eliminationsphase und mit 110 Minuten für den langsamen Konzentrationsabfall deutlich länger als für Narkosen mit kürzerer Dauer.

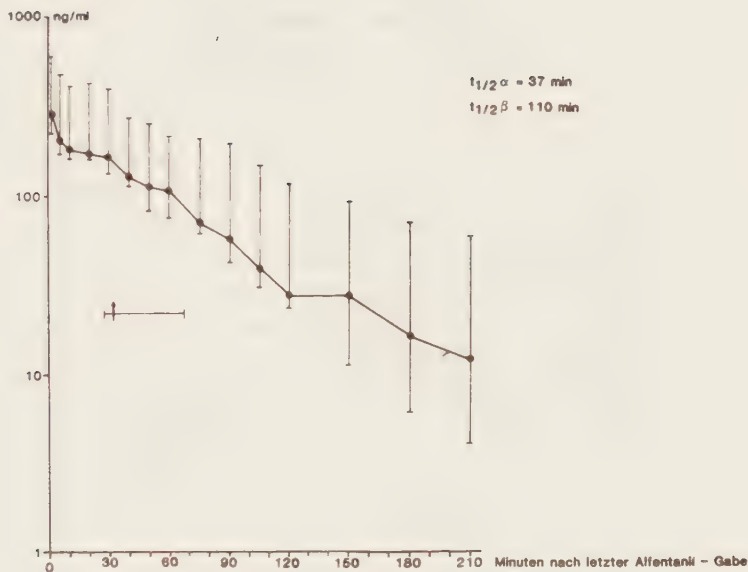


Abbildung 48: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverlauf bei Eingriffen über 90 Minuten Dauer. Median und Extreme. Patienten 1, 2, 9, 10, 13.

Die Narkosen waren im Median 32 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe (Extreme 28 und 67 Minuten) bei einer Plasmakonzentration von 160 ng/ml (Extreme 73 und 400 ng/ml) beendet.

Nach 3,5 Stunden wurde eine Alfentanilplasmakonzentration von 12 ng/ml (Extreme 4 und 58 ng/ml) erreicht.

3.3.8.2. Alfentanilplasmakonzentrationszeitverläufe in Abhängigkeit von einer Enfluranapplikation

Von den 15 durchgeführten Narkosen wurde bei 8 Patienten Enfluran als Adjuvans bei ungenügend tief erscheinenden Narkose zugegeben.

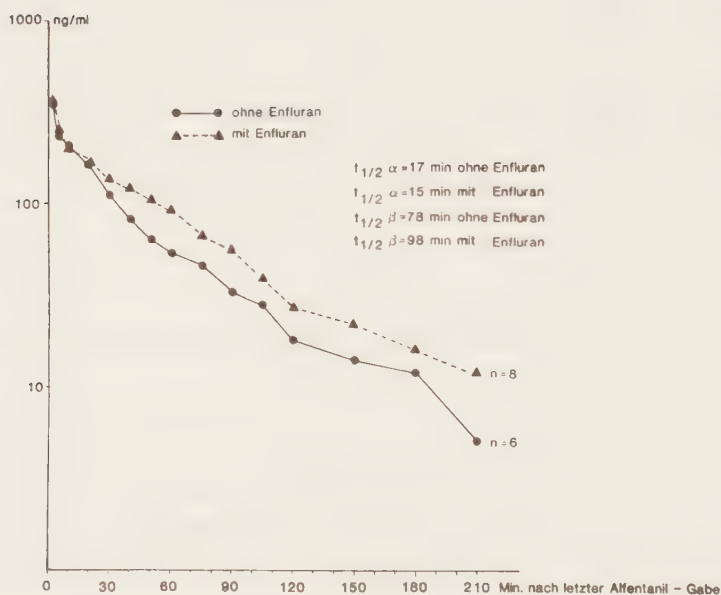


Abbildung 49: Alfentanilplasmakonzentrationszeitverläufe bei Narkosen mit und ohne Enfluranapplikation.

Die semilogarithmische Auftragung der gemessenen Alfentanilplasmakonzentrationen zeigt bei beiden Kollektiven bis zur 20. Minute einen nahezu identischen Kurvenverlauf. Dies drückt sich auch in den Halbwertszeiten für die initiale Eliminationsphase aus:

$t_{1/2\alpha}$ mit Enfluran = 15 Minuten
 $t_{1/2\alpha}$ ohne Enfluran = 17 Minuten.

Von der 20. bis zur 60. Minute verläuft die Eliminationskurve der Patienten, die kein Enfluran erhalten hatten, deutlich steiler als die derjenigen, die zur irgendeinem Zeitpunkt während der Narkose Enfluran erhalten hatten. Ab der 75. Minute verlaufen beide Plasmakonzentrationskurven in etwa parallel. Dieses unterschiedliche Verhalten drückt sich auch in den Halbwertszeiten für die langsame Eliminationsphase:

$t_{1/2\beta}$ mit Enfluran = 98 Minuten
 $t_{1/2\beta}$ ohne Enfluran = 78 Minuten.

Nach der letzten Alfentanilapplikation wurden folgende maximale Plasmakonzentrationen gemessen:

- Mit Enfluran 216 bis 580 ng/ml, im Median 370 ng/ml.
- Ohne Enfluran 172 bis 413 ng/ml, im Median 350 ng/ml.

Die Extubation erfolgte im Median nach 28 Minuten (mit Enfluran) bzw. nach 25 Minuten (ohne Enfluran) bei Alfentanilplasmakonzentrationen von 140 ng/ml (mit Enfluran) bzw. 135 ng/ml (ohne Enfluran).

3.3.8.3. Alfentanilplasmakonzentrationen bei Narkoseende in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Alfentanilapplikation

Bei Narkoseende schwankten die Alfentanilplasmakonzentrationen zwischen 47 und 400 ng/ml. Es fand sich ein Median von 144 ng/ml.

Patienten, bei denen die letzte Alfentanilapplikation kürzer als 30 Minuten vor Narkoseende stattgefunden hatte, wiesen bei Extubation im Median eine Alfentanilplasmakonzentration von 145 ng/ml auf (Extreme 120 und 400 ng/ml) (Patienten 1, 2, 5, 7, 8, 12, 13, 14, 15). Lag die letzte Alfentanilapplikation länger als 30 Minuten zurück, wurden im Median 140 ng/ml gemessen (Extreme 47 und 190 ng/ml) (Patienten 3, 6, 9, 10, 11).

Beide Gruppe zeigten mit 145 bzw. 140 ng/ml identische Alfentanilkonzentrationen zum Zeitpunkt der Extubation.

Bei drei Patienten (5, 7 und 13) lag die letzte Alfentanilapplikation 17 bzw. 18 Minuten vor Extubation; sie wurden bei Alfentanilkonzentrationen von 140, 170 und 160 ng/ml extubiert.

Bei drei Patienten (3, 6 und 11) lag die letzte Alfentanilapplikation 43 bzw. 37 Minuten vor Extubation; sie wurden bei Alfentanilkonzentrationen von 47, 140 und 175 ng/ml extubiert.

Die Patienten 1 und 2 wurden beide 28 Minuten nach Beendigung der Alfentanilapplikation mittels Perfusor extubiert; Patient 1 bei 145 ng/ml und Patient 2 bei 400 ng/ml! Beide Patienten waren postoperativ gut ansprechbar, voll orientiert und zeigten keinerlei Anzeichen für eine Atemdepression!

Die Patienten 3 und 6 erhielten 43 Minuten vor Extubation den letzten Bolus Alfentanil bei einer Narkosedauer von jeweils 90 Minuten. Patient 3

wurde bei einer Alfentanilplasmakonzentration von 47 ng/ml extubiert, Patient 6 bei 140 ng/ml. Patient 6 hatte allerdings im Gegensatz zu Patient 3 Enfluran erhalten.

Es zeigte sich, daß trotz weitgehend standardisierter Alfentanilapplikation am Ende der Narkosen nicht mit auch nur annähernd vergleichbaren Alfentanilplasmakonzentrationen gerechnet werden konnte.

3.3.9. Arterielle CO_2 -Partialdrucke in Abhängigkeit von Alfentanilplasmakonzentrationen

Im folgenden soll untersucht werden, ob Alfentanilkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt, die Höhe der postoperativen gemessenen CO_2 -Partialdrucke beeinflussten.

3.3.9.1. Arterielle CO_2 -Partialdrucke in Abhängigkeit von der Alfentanilplasmakonzentration unmittelbar nach der letzten Alfentanilapplikation (= maximale Plasmakonzentration)

Nach der letzten Alfentanilapplikation wurden für jeden Patienten die jeweils höchsten Plasmakonzentrationen gemessen. Diese schwankten zwischen 216 ng/ml (Patient 13) und 580 ng/ml (Patient 2) und lagen im Median bei 352 ng/ml.

In der ersten Stunde nach Narkoseende wurden bei neun Patienten arterielle CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg - maximal bis 54 mmHg - gemessen (Patienten 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15). Bei diesen neun Patienten schwankten die maximalen Alfentanilplasmakonzentrationen zwischen 216 und 559 ng/ml. Die übrigen sechs Patienten zeigten maximale Plasmakonzentrationen zwischen 172 und 580 ng/ml. Im Median betrugen die Alfentanilplasmakonzentrationen für Patienten mit erhöhten CO_2 -Partialdrucken 329

ng/ml und für Patienten mit weitgehend normale CO_2 -Partialdrucken 424 ng/ml. Die Alfentanilplasmakonzentrationen waren also bei Patienten mit nicht erhöhten CO_2 -Partialdrucken deutlich höher!

Es zeigte sich, daß in der ersten postoperativen Stunde bei zwei Drittel aller Patienten, unabhängig von den maximalen Alfentanilplasmakonzentrationen, mit deutlich erhöhten arteriellen CO_2 -Partialdrucken gerechnet werden muß.

In der zweiten Stunde nach Narkoseende traten noch bei fünf Patienten (Patienten 5, 6, 7, 8 und 14) CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg auf. Bei ihnen schwankten die maximalen Alfentanilplasmakonzentrationen zwischen 243 und 427 ng/ml, im Median 374 ng/ml. Für die übrigen Patienten mit nicht erhöhten CO_2 -Werten ergaben sich im Median 329 ng/ml bei Extremen von 172 und 580 ng/ml.

In der dritten Stunde nach Beendigung der Narkose hatten noch zwei Patienten deutlich erhöhte CO_2 -Partialdrucke: Patient 5 mit 48 mmHg und Patient 7 mit 51 mmHg. Patient 14 war in der dritten Stunde nicht mehr beurteilbar, da er 117 Minuten nach Narkoseende Naloxon erhalten hatte. Bei allen anderen Patienten lagen die CO_2 -Partialdrucke unter 45 mmHg. Bei Patient 5 wurde eine maximale Alfentanilkonzentration von 243 ng/ml gemessen, bei Patient 7 402 ng/ml und bei Patient 14 306 ng/ml.

Auch 3 Stunden nach Beendigung der Narkose besteht kein Zusammenhang zwischen erhöhten CO_2 -Partialdrucken und der Höhe der maximalen Alfentanilplasmakonzentrationen.

3.3.9.2. Arterielle CO_2 -Partialdrucke in Abhängigkeit von der Alfentanilplasmakonzentration bei Extubation

Die Alfentanilplasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der Extubation betrugen 47 bis 400 ng/ml, im Median

144 ng/ml (n = 14).

Für die neun Patienten, bei denen in der ersten Stunde nach Narkoseende CO₂-Partialdrucke über 45 mmHg gemessen wurden, berechnete sich im Median eine Alfentanilplasmakonzentration von 140 ng/ml (Extreme 73 und 190 ng/ml) zum Zeitpunkt der Extubation. Für die restlichen Patienten ergab sich im Median eine Alfentanilkonzentration von ebenfalls 140 ng/ml (Extreme 47 und 400 ng/ml).

In der zweiten Stunde hatten die fünf Patienten mit erhöhten CO₂-Partialdrucken im Median eine Alfentanilplasmakonzentration von ebenfalls 140 ng/ml (Extreme 140 und 170 ng/ml).

Auch die zwei Patienten, bei denen in der dritten Stunde nach Narkoseende noch deutlich erhöhte CO₂-Partialdrucke gemessen wurden, zeigten mit 140 und 170 ng/ml keine besonders hohen Alfentanilplasmakonzentrationen bei Beendigung der Narkose.

Für Patient 2 ergab sich zum Zeitpunkt der Extubation eine Alfentanilplasmakonzentration von 400 ng/ml; der höchste bei ihm gemessene CO₂-Partialdruck betrug 42 mmHg.

Es ließ sich keine Abhängigkeit der Höhe der postoperativen arteriellen CO₂-Partialdrucke von den Alfentanilplasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der Extubation nachweisen.

3.3.10. Arterielle CO₂-Partialdrucke in Abhängigkeit von der pro Narkoseminute verabreichten Alfentanildosis

Die pro Narkoseminute verabreichte Alfentanilmenge betrug im Median 0,11 mg bei Extremen von 0,07 und 0,24 mg. Auch hier zeigte sich, daß in der ersten postoperativen Stunde keine eindeutige Abhängigkeit der CO₂-Partialdrucke von der Alfentanildosis pro Minute besteht.

Bei den neun Patienten (Patienten 5, 7, 8, 9, 10,

11, 13, 14, 15) mit CO₂-Partialdrucken über 45 mmHg fanden sich Alfentanildosen von 0,07 bis 0,24 mg/min, im Median 0,13 mg/min. Die übrigen sechs Patienten (Patienten 1, 2, 3, 4, 6, 12) mit CO₂-Partialdrucken bis 45 mmHg hatten 0,08 bis 0,12 mg Alfentanil pro Minute erhalten, im Median 0,11 mg/min.

In der zweiten postoperativen Stunde wurden bei fünf Patienten (Patienten 5, 6, 7, 8, 14) CO₂-Partialdrucke über 45 mmHg gemessen. Bei Patient 6 war dies mit 47 mmHg der einzige deutlich erhöhte Wert während des gesamten Beobachtungszeitraumes; er wird bei der weiteren Betrachtung vernachlässigt. Für die verbleibenden vier Patienten ergaben sich Alfentanildosen von 0,15 bis 0,24 mg/min, im Median 0,19 mg/min.

Die 11 Patienten, bei denen in der zweiten postoperativen Stunde maximale CO₂-Partialdrucke von 45 mmHg gemessen wurden, hatten 0,07 bis 0,13 mg Alfentanil pro Minute erhalten, im Median 0,11 mg/min.

Die Patienten 5 und 7 hatten auch in der dritten postoperativen Stunde noch CO₂-Partialdrucke über 45 mmHg; ihnen wurden 0,22 bzw. 0,24 mg Alfentanil pro Minute appliziert.

Nach der ersten postoperativen Stunde wurden erhöhte CO₂-Partialdrucke nur noch bei Patienten beobachtet, die 0,15 mg Alfentanil pro Minute oder mehr erhalten hatten. Nach der zweiten postoperativen Stunde war dies nur dann der Fall, wenn mehr als 0,20 mg/min Alfentanil appliziert worden war.

4. Diskussion

4.1. Kritische Würdigung der Methoden

Bei der Auswahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hielten wir uns streng an das Study-Design, so daß in der Mehrzahl Daten junger und gesunder Patienten zur Auswertung kamen (nur 4 Patienten waren älter als 40 Jahre). Die Auswahl der operativen Eingriffe hing ausschließlich von der zu erwartenden Operationsdauer ab und war vorgegeben durch die Einteilung in kürzere (bis 45 Minuten) mittellange (bis 90 Minuten) und längere Eingriffe (über 90 Minuten Dauer). Es wurde also nicht die Praktikabilität dieses Anästhesieverfahrens für bestimmte chirurgische Eingriffe geprüft. Wir konnten jedoch Aufschlüsse über die Anwendbarkeit dieses neuen Opioids bei verschiedenen langen chirurgischen Eingriffen gewinnen. Des weiteren ergaben sich deutliche Hinweise auf eine mögliche Gefährdung der Patienten durch die teilweise unerwartet lange anhaltende atemdepressive Wirkung des geprüften Pharmakons.

4.1.1. Narkosen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 15 Narkosen nach einem starren Dosierungsschema durchgeführt. Die Zeitpunkte, Anzahl und Dosis der Alfentanilapplikationen waren genau vorgeschrieben und konnten nicht dem individuellen Bedarf der einzelnen Patienten angepasst werden. Dies führte bei den kürzeren Eingriffen bis zu 45 Minuten Dauer zu relativen Überdosierungen. Bei längerdauernden Eingriffen wären variable Zeitintervalle der Alfentanilapplikation wünschenswert gewesen, um eine gleichmäßige Narkosetiefe zu gewährleisten. Die

zusätzliche Applikation von Enfluran wäre bei einer flexibleren Alfentanildosierung weniger oft nötig gewesen. Bei einer Narkosedauer von voraussichtlich mehr als 90 Minuten sollte ab der 65. Narkoseminute Alfentanil mittels Perfusor mit $1,5 \mu\text{g/kg KG}$ und Stunde verabreicht werden. Da die Länge des operativen Eingriffs nicht immer voraussehbar war, wurde eine Narkose (Patient 10) ab der 65. Minute ohne Alfentanil weitergeführt, obwohl sie über 90 Minuten dauerte. Auch zeigte sich, daß die Infusionsrate dem operativen Schmerzreiz anzupassen sein müßte, wenn eine befriedigende Narkosetiefe eingehalten werden soll.

4.1.2. Analytik

Zur Bestimmung der Alfentanilplasmakonzentrationen standen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung:

- a) Die Messung mittels Radioimmunoassay (RIA).
- b) Die gaschromatographische Messung.

Wir entschieden uns für die gaschromatographische Bestimmung, da diese Methode in unserem Labor für Fentanyl bereits eingeführt war und auch zur Messung von Alfentanil bereits zufriedenstellend angewendet worden ist (Dissertation G. Rödiger, München, 1986, und Dissertation R. Paelz, München, 1986). Auch bei der vorliegenden Arbeit zeigte die Eichgerade eine lineare Abhängigkeit, und der Variationskoeffizient war hinreichend niedrig.

4.2. Kritische Würdigung unserer Erfahrungen mit Alfentanil bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen

4.2.1. Narkoseeinleitung

Die Narkoseeinleitung wurde bei allen Patienten nach dem gleichen Schema durchgeführt. Blutdruck und Herzfrequenz änderten sich nach der ersten Injektion von Alfentanil ($20 \mu\text{g}/\text{kg KG}$) nicht gegenüber den Ausgangswerten. 4 Patienten zeigten jedoch trotz Vorgabe von Pancuroniumbromid eine deutliche Thoraxrigidität, die bei einem Patienten (Patient 14) so stark ausgeprägt war, daß eine Beatmung ohne Relaxierung nicht möglich war. 11 Patienten wurden intubiert; sie erhielten zur Intubation einen Alfentanilbolus von $30 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ und $1 \text{ mg}/\text{kg KG}$ Sukzametnoniumchlorid. Die Intubation konnte stets ohne Abwehrbewegungen oder Husten durchgeführt werden. Unmittelbar nach Injektion des 2. Alfentanilbolus, noch vor der Intubation, sanken der systolische Druck um 17 %, der diastolische Druck um 13 % und die Herzfrequenz um 7 % im Median ab. Während der Intubation und bis 5 Minuten danach waren keine Herzfrequenz- oder Drucksteigerungen zu beobachten. Die fraktionierte Gabe von $50 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ Alfentanil führte einerseits über einen vermindernden Sympathikotonus zu einem mäßigen Blutdruckabfall und blockierte andererseits sympathikotone Reaktionen während der Intubation. Durch die Gabe von 0,25 bis 0,50 mg Atropin vor Narkoseeinleitung wurden Bradykardien, wie sie nach Opiatinjektionen beschrieben wurden, verhindert (14). Bei einer Patienten war die zerebrale Dämpfung bei Narkoseeinleitung nicht ausreichend; sie gab postoperativ an, daß sie nach Einleitung der Narkose noch Stimmen gehört habe und sich bewegen wollte, was ihr aber nicht möglich gewesen sei. Schmerzen habe sie

nicht verspürt. Die Intubation habe sie nicht wahrgenommen.

4.2.2. Operationsbeginn

Bei Hautschnitt stiegen Blutdruck und Herzfrequenz mässig an (um bis zu 15%), um kurz darauf wieder leicht abzusinken. Bei keinem Patienten traten intolerable Kreislaufveränderungen ein. Vier Patienten bewegten sich jedoch spontan während oder unmittelbar nach Operationsbeginn. Eine Besonderheit ergab sich bei sieben Narkosen (ca. 50 %) dadurch, daß die Operation erst 30 bis 60 Minuten nach der Narkoseeinleitung begann. Während dieser Zeit wurde das Alfentanilbolusschema weitergeführt. Es trat jedoch nur bei Patient 9 eine hypotone und bradykarde Kreislaufreaktion auf. Fünf Patienten zeigten weitgehend normotone Kreislaufverhältnisse. Patientin 1 reagierte in dieser schmerzfreien Phase mit Husten und Blutdruckanstieg. Sie erhielt Enfluran zur besseren zerebralen Dämpfung bereits vor Operationsbeginn.

Als Ausdruck ungenügender vegetativer Dämpfung trat bei allen Patienten unmittelbar nach Hautschnitt ein deutlicher Tränenfluß auf.

4.2.3. Operative Phase

Die weitere Betrachtung wird getrennt nach der Einteilung in kurze, mittellange und lange Eingriffe durchgeführt.

4.2.3.1. Operative Phase bei kurzen Eingriffen bis 45 Minuten Dauer (Patienten 4, 5, 7, 8, 14)

In der Gruppe der kurzen Eingriffe traten bei keinem Patienten Blutdruck- oder Herzfrequenzsteige-

rungen auf, die eine zusätzliche Applikation von Enfluran notwendig gemacht hätten; auch Spontanbewegungen wurden nicht registriert.

Die Patienten 4 und 5 zeigten nur kurzzeitig Puls- bzw. Blutdruckanstiege während der Operation. Bei Patient 14 trat bei Narkoseeinleitung eine deutliche Thoraxrigidität auf, die zusammen mit zunehmendem Tränenfluß bei Operationsbeginn die Gabe von Enfluran veranlasste.

4.2.3.2. Operative Phase bei mittellangen Eingriffen bis 90 Minuten Dauer (Patienten 3, 6, 11, 12, 15)

In dieser Gruppe traten bei allen Patienten Kreislaufveränderungen und/oder Spontanbewegungen auf, die entweder die Gabe eines zusätzlichen Alfentanilbolus oder die Applikation von Enfluran notwendig machten.

Es zeigte sich sehr deutlich, daß die Zeitabstände für die repetitive Alfentanilinjektion zu groß gewählt worden waren, um eine befriedigende Narkosetiefe zu erreichen. Bereits 10 bis 15 Minuten nach einem Alfentanilbolus traten erneut Druckanstiege auf, was zu einem ausgesprochen unruhigen Blutdruckverhalten führte.

Drei Patienten (Patienten 6, 11 und 15) mußten Enfluran erhalten, damit eine befriedigende Narkosetiefe erreicht werden konnte.

4.2.3.3. Operative Phase bei langen Eingriffen über 90 Minuten Dauer (Patienten 1, 2, 9, 10, 13)

Bei allen fünf Patienten traten Kreislaufveränderungen und/oder Spontanbewegungen auf, die eine zusätzliche Enflurangabe notwendig machten. Lediglich Patient 9 erhielt trotz hypertoner Kreislaufreaktionen und deutlichen vegetativen Zeichen

(Schwitzen und Stirnrunzeln) kein Enfluran. Da diese Reaktionen erst unmittelbar vor Operationsende auftraten, wurde darauf verzichtet.

Dem Patienten 10 wurde Alfentanil trotz einer Narkosedauer von fast 150 Minuten nicht über Perfusor verabreicht. Die Narkose wurde statt dessen ab der 65. Minuten mit Enfluran weitergeführt, da sich das voraussichtliche Operationsende durch eine chirurgische Komplikation verzögert hatte.

Auch in dieser Gruppe zeigte sich, daß die zeitlichen Abstände der Alfentanilboli zu groß gewählt worden waren. Auch während der Alfentanilapplikation mittels Perfusor traten Spontanbewegungen und Blutdruckanstiege auf. Besonders wenige Minuten nach dem Abstellen des Alfentanilperfusors wurden hypertone Kreislaufverhältnisse und Spontanbewegungen beobachtet. Die Infusionsrate von $1,5 \mu\text{g/kg/h}$ war offensichtlich nicht ausreichend, um eine befriedigende Narkosetiefe zu erreichen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei acht von 15 Narkosen Enfluran gegeben werden mußte, um eine befriedigende Narkosetiefe zu erreichen. Weitere drei Patienten hätten wegen vorübergehender Druckanstiege (Patienten 3, 4, 5) ebenfalls Enfluran erhalten können; bei Patient 9 wäre, nach Abstellen des Alfentanilperfusors, ebenfalls eine Enfluranapplikation indiziert gewesen.

Besonders hervorzuheben ist hier Patient 13 (Oberbaucheingriff), der bei laufendem Alfentanilperfusor die Augen öffnete.

Es waren also nur drei von 15 Narkosen als gut zu bezeichnen. Ein Unterschied im Blutdruck- und Pulsverhalten zwischen den Applikationsformen Repetitionsboli und Perfusor war nicht feststellbar.

Das für diese Studie vorgeschriebene starre Dosierungsschema hat sich nach unserer Auffassung als ungeeignet erwiesen. Möglicherweise hätten vom Anästhesisten frei wählbare Intervalle der Repetitionsboli einen ruhigeren Narkoseverlauf erbracht. Es zeigte sich ganz deutlich, daß sich Anästhesien nicht nach einem starrem Schema durchführen lassen. Der Bedarf an Anästhetika und Sedativa ist individuell verschieden und muß der jeweiligen Operationssituation angepasst werden !

4.2.4. Narkoseende

Während der Beendigung der Narkose herrschten ausgesprochen stabile Kreislaufverhältnisse: Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen fanden sich in einer Größenordnung um 10 %. Die Extubation erfolgte bei 53 % der Patienten innerhalb von 3 Minuten nach Operationsende. 10 Minuten nach Operationsende waren 86 % aller Patienten (= 13 Patienten) extubiert. Zwei Patienten konnten erst nach 12 Minuten extubiert werden. Die Applikation von Enfluran nahm keinen Einfluß auf den Zeitpunkt der Extubation. In den ersten beiden Gruppen (Narkosedauer bis 45 bzw. bis 90 Minuten) erfolgte die Extubation im Median 3 Minuten nach Operationsende, in der dritten Gruppe 6 Minuten nach Operationsende.

Die Dauer vom Operationsende bis zur Extubation war um so länger, je größer die Gesamtdosis an verabreichtem Alfentanil war und je kürzer die letzte Alfentanilapplikation vor dem Operationsende erfolgte. Bei Eingriffen über 2 Stunden Dauer muß also mit einer verlängerten Aufwachphase gerechnet werden, obwohl, wie wir im vorangegangenen Abschnitt (4.2.3.) gesehen haben, die verabreichte Alfentanilmenge für eine befriedigend tiefe Narkose

zu gering war. Außerordentlich beeindruckend waren Wachheit und Kooperationsfähigkeit nahezu aller Patienten unmittelbar nach Beendigung der Narkose. Nur zwei Patienten waren nach der Extubation nicht voll ansprechbar, jedoch waren alle Patienten nach 5 Minuten zeitlich und räumlich orientiert. 12 Patienten konnten nahezu völlig selbständig vom Operationstisch in ihr Bett umsteigen.

4.2.5. Postoperativer Analgetikabedarf

Schmerzen wurden von allen Patienten während der postoperativen Überwachung angegeben; es verlangten aber nur 9 ein- oder mehrmals ein Schmerzmittel. Eine Häufung der Analgetikaapplikation trat zwischen der 120. und 150. Minute nach Narkoseende auf. Wir hatten nicht den Eindruck, daß der vergleichsweise geringe Analgetikabedarf postoperativ an der guten analgetischen Wirkung von Alfentanil lag, sondern daß ein Großteil der durchgeführten Eingriffe postoperativ wenig schmerzhaft waren. Nach Operationen, die erfahrungsgemäß starke Schmerzen bereiten (z.B. Oberbaucheingriff) wurde frühzeitig und nachdrücklich nach Analgetika verlangt.

4.2.6. Unerwünschte Wirkungen

Bei 12 Patienten wurden postoperativ Frierreaktionen, Übelkeit und Juckreiz beobachtet, zum Erbrechen kam es bei keinem. Keiner der Patienten fühlte sich durch das Auftreten dieser Erscheinungen, die nach Gabe morphinartiger Medikamente häufig auftreten, in seinem Wohlbefinden wesentlich gestört (22).

4.2.6.1. Postoperative Atemdepression

Jedem Patienten wurde eine arterielle Verweilkanüle gelegt, um aus arteriellem Blut die Alfentanil-konzentrationen und die Blutgase zu bestimmen. Der CO_2 -Partialdruck gibt Hinweise auf eine mögliche Atemdepression durch das verabreichte Opioid (34). Andere Methoden wie die Messung des Atemzugvolumens oder die Bestimmung der CO_2 -Antwortkurven bedürfen der Kooperation des Patienten, d.h. die Durchführung ist stets mit einer Änderung der Vigilanz verbunden und kann nicht den tatsächlichen Zustand eines ruhig schlafenden Patienten in der postoperativen Phase wiedergeben. Wir sahen dies auch sehr deutlich anhand der teilweise sehr differierenden CO_2 -Partialdrucke ein- und desselben Patienten in Abhängigkeit von seinem Wachheitsgrad vor der Blutentnahme (Patienten 4, 6, 7).

Wir haben bei allen 15 Patienten die arteriellen CO_2 -Partialdrucke in der postoperativen Phase engmaschig gemessen. Wir fanden in der ersten postoperativen Stunde bei acht Patienten (= 53 %), und nach 1,5 Stunden noch bei fünf Patienten (= 33 %) arterielle CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg.

Zwei Patienten (Patienten 5 und 7) wiesen auch in der dritten postoperativen Stunde mit Werten zwischen 46 und 51 mmHg noch deutlich erhöhte CO_2 -Partialdrucke auf. Einem dritten Patienten (Patient 14) wurde 110 Minuten nach Extubation 0,08 mg Naloxon i.v. verabreicht, weil die zurückfallende Zunge des Tiefschlafenden die Atmung erheblich beeinträchtigte. Alle drei Patienten waren aus der Gruppe der Eingriffe bis 45 Minuten Dauer. Auf der Suche nach der Ursache hierfür fanden sich nur zwei aussagekräftige Parameter:

1. Die Patienten 5 und 7 hatten die letzte Alfentanilapplikation weniger als 20 Minuten vor Narkoseende erhalten. Bei allen anderen Patienten lag sie mindestens 25 Minuten, höchstens 67 Minuten zurück, im Median 28 Minuten.
2. Die Patienten 5, 7 und 14 hatten mit 0,22 bzw. 0,24 mg/min deutlich mehr Alfentanil pro Minute erhalten als alle anderen Patienten; diesen wurden maximal 0,17 mg/min appliziert, im Median 0,10 mg/min.

Insbesondere ließen sich keine Zusammenhänge herstellen zwischen erhöhten CO_2 -Partialdrucken und

- einer Enflurangabe
- der Gesamtmenge an verabreichtem Alfentanil
- der maximalen Alfentanilplasmakonzentration
- der Alfentanilplasmakonzentration bei Extubation.

Es muß hier ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß außer Patient 4 alle anderen mehr als 50 $\mu\text{g/kg KG}$ erhalten hatten, d.h. mehr als 2 Boli Alfentanil und, daß die kürzeste Anästhesiedauer 26 Minuten betrug. Wir können also keine Aussage machen über postoperative Verhältnisse bei "echten Kurznarkosen", bei denen eine einmalige Alfentanilinjektion gegeben wird.

Die niedrigsten CO_2 -Partialdrucke fanden sich in unserem Kollektiv bei den langdauernden Eingriffen über 90 Minuten Dauer. Allerdings war keine dieser Narkosen tief genug, um eine ausreichende Sedierung der Patienten zugewährleisten. Aber auch in dieser Gruppe wurden in den ersten postoperativen Stunde bei drei Patienten erhöhte CO_2 -Partialdrucke gemessen.

Wir können anhand der bei dieser Untersuchung festgestellten Ergebnisse sagen, daß in der ersten Stunde nach Beendigung der Narkose bei 50 % der Patienten mit deutlich erhöhten CO_2 -Partialdrucken, die vermutlich überwiegend auf die atemdepressive Wirkung von Alfentanil zurückgeführt werden können, gerechnet werden muß. Ab der zweiten Stunde finden sich keine Hinweise auf eine Atemdepression, wenn die letzte Alfentanilgabe vor Beendigung der Narkose länger als 30 Minuten zurücklag und, wenn die Patienten nicht mehr als 0,15 mg/min Alfentanil erhalten hatten.

4.3. Die Eignung von Alfentanil als Analgetikum bei Narkosen unterschiedlicher Dauer

Alfentanil wurde erstmals 1977 von De Castro im klinischen Bereich angewendet (37). Ab 1979 bis 1983 erschienen einige Arbeiten über tierexperimentell erhobene Befunde, die ausnahmslos Positives über Alfentanil berichteten (1, 7, 11, 13, 28, 57, 58, 88). Nahezu gleichzeitig wurden klinische Erfahrungen, besonders von den Arbeitsgruppen um Kay (38, 39, 40, 41), Helmers (24, 25, 26), Nauta (55, 56), van Leeuwen (47, 48) sowie Schüttler und Stoeckel (70, 71, 72, 73, 83) veröffentlicht. Bereits 1980 bis 1983 erschienen von Wauquier (86) und de Lange (43, 44, 45) Berichte über herzchirurgische Eingriffe bei Risikopatienten, die besonders die außerordentliche Kreislaufstabilität der Patienten, auch bei hochdosierter Alfentanilgabe - bis zu 50 mg/h - (44), und den schnellen Wirkungseintritt (50 - 80 sec) des Medikaments betonten. Die pharmakokinetischen Untersuchungsergebnisse, die zum Teil tierexperimentell und zum Teil bei der Anwendung von Alfentanil beim Menschen gewonnen wurden, erklärten seine günstigen Eigenschaften (7, 8, 9, 10, 21, 29, 31).

4.3.1. Beurteilung der Narkoseverläufe

4.3.1.1. Narkoseeinleitung

Die Narkoseeinleitung mit Alfentanil war, bis auf eine gelegentlich auftretende Thoraxrigidität (6, 40, 53, 54, 55), wie sie auch für Fentanyl beschrieben wurde (14), stets problemlos. Der Wirkungseintritt erfolgte schnell (11, 22, 37, 45, 53), bei unprämedizierten Patienten etwa 130 sec nach Injektion, bei prämedizierten Patienten be-

reits nach 50 - 80 sec (55, 80), war jedoch immer langsamer als mit Thiopental oder Etomidat, aber schneller als mit Midazolam (56). Der Intubationsreiz wurde stets ausreichend unterdrückt (39) und es wurden nur geringe Kreislauffeffekte beobachtet (13, 43, 46, 54, 68). Opioidbedingte Bradykardien traten bei Patienten, die vor Narkoseeinleitung Atropin i.v. erhalten hatten, nur in geringem Maße auf (27, 42, 64, 68). Kramer (42) berichtete über ein vorübergehendes nicht therapiebedürftiges Absinken des arteriellen Mitteldruckes auf Grund einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Löffler (50) und Streisand (84) beobachteten bei Narkoseeinleitung und Intubation nicht prämedizierter Patienten deutliche Blutdruckschwankungen, die nach Prämedikation mit Diazepam nicht mehr auffielen (84).

4.3.1.2. Intraoperative Narkosequalität bei kurzen Eingriffen

Wegen des raschen Wirkungseintrittes (siehe 4.3.1.1.) und seiner kurzen Wirkungsdauer (1, 6, 55, 88) wurde Alfentanil als gut geeignetes Opioid für Kurznarkosen bezeichnet (18, 48, 50, 59, 68), oft sogar als ideales Medikament für die Durchführung ambulanter Kurznarkosen (22, 35, 38, 40, 47, 65, 78, 87). Einigen Untersuchern fiel jedoch eine ungenügende zerebrale (40, 53, 69) und/oder vegetative Dämpfung (48, 69) auf.

4.3.1.3. Intraoperative Narkosequalität bei längeren Eingriffen

Für operative Eingriffe über 30 Minuten Dauer wurden 2 verschiedene Applikationsformen für Alfentanil beschrieben: Repetitive Boli oder Infusionen.

Bei vergleichenden Untersuchungen (43, 46, 61) ergab sich, daß das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei der Bolusapplikation sehr viel unruhiger war und daß man schon etwa 10 Minuten nach einem Bolus mit drastischen Blutdruckanstiegen rechnen mußte (43, 46, 61). Auch zeigte sich, daß durch die Notwendigkeit häufiger Nachinjektionen diese Methode kaum noch praktikabel erschien (22, 72, 83).

Wurde Alfentanil nur als Adjuvans zu einer Basisnarkose, z.B. statt Fentanyl bei Neurolept- oder Diazepamanalgesien benutzt (68, 36), bzw. zu Midazolam oder Methohexital dazugegeben (35), so war der Bedarf an Alfentanil deutlich geringer als bei alleiniger Anwendung mit Lachgas/Sauerstoff, und das Kreislaufverhalten auch deutlich ruhiger.

Ein ebenfalls ruhigerer Narkoseverlauf wurde bei der kontinuierlichen Applikation mittels Infusion beschrieben (43, 46, 61). Besonders die Arbeitsgruppen um de Lange (44), Shafer (77), Schüttler und Stoeckel (72, 75, 83) haben an der Berechnung von Infusionsmodellen, die der Operationsdauer und den unterschiedlich starken Operationsreizen angepasst sind, gearbeitet.

Nach unseren Erfahrungen eignet sich Alfentanil gut zur Narkoseeinleitung und zur Durchführung kürzerer Eingriffe mit maximal 1 Nachinjektion von Alfentanil zum Operationsbeginn. Bei längeren Operationen traten, unabhängig von der Applikationsform von Alfentanil, bei 9 von 10 Patienten Spontanbewegungen und/oder intolerable Kreislaufveränderungen auf.

4.3.2. Wirkungen auf Herz und Kreislauf während der Narkose

Wie bereits erwähnt, zeichnet sich Alfentanil, ähnlich wie Fentanyl (55), durch eine minimale Wirkung auf Herz und Kreislauf aus (13, 48, 54, 64, 68). Ein Absinken des Blutdrucks um 10 - 20 % bei der Narkoseeinleitung war nur vorübergehend, nicht therapiebedürftig (24, 27, 43, 55). Die Ursache dürfte in einer peripheren Vasodilatation zu suchen sein (27, 42).

Nur wenige Autoren berichteten über instabile Kreislaufverhältnisse bei Narkoseeinleitung (50, 84) und Operationsbeginn (50), wobei sich Blutdruckanstiege durch eine Prämedikation mit z.B. Benzodiazepinen weitgehend vermeiden ließen (84). Opioidbedingte Bradykardien wurden häufig beobachtet (6, 18, 40, 42, 64, 68) und waren durch die i.v.-Gabe von Atropin stets beherrschbar (18, 68). Eine i.m.-Prämedikation konnte Bradykardien nicht verhindern (18, 50); nach i.v.-Prämedikation mit Atropin wenige Minuten vor Narkoseeinleitung wurden keine Frequenzabfälle unter 60 pro Minute beobachtet (50, 54, 55, 68). Bradykarde und hypotensive Reaktionen traten nach der 1. Alfentanilinjektion auf und waren durch eine langsame Injektion und vorherige i.v.-Verabreichung von Atropin zu vermeiden (43, 55, 70). Kramer (42) diskutiert die Möglichkeit einer geringen negativ inotropen Wirkung von Alfentanil, besonders in Zusammenarbeit mit Lachgas, führt aber letztlich, wie auch andere Autoren (13, 43, 44, 64) eine leichte Abnahme des HZV (ca. 15 %) auf die periphere Vasodilatation und Bradykardie zurück.

Wir beobachteten nach der fraktionierten Gabe von 50 µg/kg innerhalb von 5 Minuten zur Narkoseeinleitung und Intubation eine Abnahme des systo-

lischen Blutdruckes um 17 %, des diastolischen Druckes um 13 % und der Herzfrequenz nur um 7 % (Medianwerte). Intraoperativ fiel bei 8 Patienten (= 53 %) eine deutliche Neigung zu hypertonen und tachykarden Reaktionen auf, wie dies auch von anderen Untersuchern berichtet wurde (22, 43, 64, 61). Als besonders störend erwies sich bei nicht relaxierten Patienten das plötzlich Auftreten von Spontanbewegungen nahezu gleichzeitig mit Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen.

4.3.3. Dosierung und Applikationsform von Alfentanil

Es bestand bislang keine Einigkeit über die günstigste Dosierung von Alfentanil zur Narkoseeinleitung. Die Angaben der verschiedenen Autoren schwankten von 20 bis 140 µg/kg (22). Eine initiale Dosierung von 2 bis 3 mg erscheint für normalgewichtige, gesunde Erwachsene sinnvoll (71, 72, 83), wobei die erste Dosis (loading dose) bei längeren Eingriffen nach Körpergewicht gegeben werden sollte (22, 51).

Da Alfentanil vorwiegend analgetische und nur geringe sedierende Eigenschaften aufweist, empfiehlt es sich, zur Narkoseeinleitung, besonders bei Kurz-narkosen, Etomidat oder Methohexital zusätzlich zu verwenden (22, 35).

Zur Weiterführung der Narkose für längere Eingriffe zeigte sich die Alfentanilapplikation per infusionem bezüglich der intraoperativen Narkosequalität der Repetition von Boli überlegen (siehe auch 4.3.1.3.) (22, 46, 61, 72). Auch wurde für längere Narkosen die Einleitung mittels Schnellinfusion zur raschen Erlangung eines ausreichenden Plasmaspiegels unter gleichzeitiger weitgehender Vermeidung von Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Bradykardie und Thoraxrigidität empfohlen. Die infundierten

Alfentanildosen wurden von Shafer (76) mit 25 bis 130 $\mu\text{g/kg}$ (!) und von Stoeckel (83) mit 1,5 mg/min für etwa 10 Minuten Infusionsdauer angegeben. Zur Weiterführung der Narkosen wurden 0,15 mg/Min. appliziert (Wagner-Schema). Um eine Reduktion der Gesamtdosis zu erreichen, wurde von Stöckel et al (83) unter Annahme eines offenen Zwei-Kompartimente-Modells ein B.E.T.-Infusionsregim entwickelt, welches durch ein mikroprozessorgesteuertes Infusionssystem (CATIA) verwirklicht wurde. B.E.T. steht für Bolus, Elimination und Transfer des Medikaments. CATIA ist die Abkürzung für Computer Assisted Titration Intravenous Anaesthesia. Dieses Infusionsregime eignete sich auch zur Durchführung bedarfsadaptierter Anaesthesien, wodurch eine weitere Reduzierung der Gesamtdosis erreicht werden konnte.

Helmerts (25, 26), Maitre (51) und Mc Donnell (52) haben bei älteren Patienten verlängerte Eliminationshalbwertszeiten beobachtet und empfahlen deshalb, die Alfentanildosis zu reduzieren. Motsch (54) machte diese Beobachtung bei seinen Untersuchungen an Risikopatienten in höheren Lebensalter nicht. Bei Patienten mit Leberzirrhose fand Mc Donnell (52) eine deutliche und nicht vorhersagbare Verlängerung der Eliminationshalbwertszeiten und der Wirkdauer.

4.3.4. Postoperative Phase

4.3.4.1. Aufwachphase, Ansprechbarkeit und Orientiertheit.

Howie et al (30) fanden nach gynäkologischen Operationen bis zu 2 Stunden Dauer eine kurze Aufwachphase: $9,8 + 5,47$ Min. nach Beendigung der Alfentanilinfusion wurden die Patientinnen meist sehr abrupt wach. Diese klinische Beobachtung wurde durch EEG-Kontrollen bestätigt.

Schon 1980 beschrieben Kay und Stephenson (40) eine kurze Aufwachphase nach Kurzeingriffen; 3 Jahre später jedoch fanden Kay und Venkataraman nach kleinen chirurgischen Eingriffen keinen Vorteil gegenüber Fentanyl in der frühen Aufwachphase (41).

1986 berichteten White et al (87) nach kurzen Eingriffen bei ambulanten Patienten über Aufwachzeiten zwischen 1,2 und 2,5 Min. und Orientiertheit nach 2,6 - 3,5 Min. Ähnliche Ergebnisse fand Sinclair (79) 1983 ebenfalls nach Kurzeingriffen: 1,4 - 9,8 Min. nach Narkoseende konnte das genaue Geburtsdatum angegeben werden.

Unsere Patienten waren alle innerhalb von 12 Min. nach Operationsende ansprechbar, im Median nach 5 Min. und nach weiteren 5 Min. zeitlich und räumlich orientiert. Nach kurzen Eingriffen (bis zu 45 Min. Narkosedauer) reagierten die Patienten im Median schon 3 Min. nach Operationsende prompt und adäquat auf Ansprache.

Bei hohen Alfentanildosen, wie sie Stöckel und Schüttler zur totalen intravenösen Anaesthesie verwendeten (83), mußten die Patienten bis zu 2 Stunden nachbeatmet werden.

Cooper (15) und Hull (33) fanden, besonders in der ersten postoperativen Stunde, keine Vorteile gegenüber Fentanyl bezüglich Aufwachgeschwindigkeit, Ansprechbarkeit und Orientiertheit.

4.3.4.2. Atemdepression

Die Angaben in der Literatur bezüglich einer atemdepressiven Wirkung von Alfentanil sind weit gefächert - von "nicht atemdepressiv" (18, 24, 36, 60, 65) über "dosisabhängige Atemdepression" (23, 39, 40, 66, 75) oder "durch andere Medikamente verstärkte Atemdepression" (2, 27, 42, 47, 82) bis hin zu "kein Unterschied zu Fentanyl" (16, 41). Autoren, die postoperativ keine oder eine nur sehr kurz dauernde (10 Min.) Atemdepression beobachteten, hatten außerordentlich geringe Alfentanildosen (24, 36, 60, 65) benutzt oder das Opioid als Adjuvans in niedriger Dosierung zu einem volatilen Anaesthetikum verwendet (18). Besondere Beachtung verdienen die Berichte von Schockenhoff und Daub, die Alfentanil bei wachen Patienten (67) und bei Kurznarkosen, zusammen mit Neuroleptika verwendeten und keine Atemdepression beobachteten (68).

Bereits 1980 fanden Kay et al (39, 40), daß die atemdepressive Wirkung von Alfentanil mit steigender Dosierung zunimmt, beziehungsweise, daß bei sehr niedriger Dosierung keine klinisch relevante Atemdepression zu erwarten ist. Hartung (23) berichtete 1984 in Berlin, daß bei Alfentanilplasmakonzentrationen über 40 ng/ml die endexpiratorischen CO₂-Werte anstiegen. Schafer et al beobachtete Atemstillstände bei einem Viertel der Patienten, wenn die Alfentanilplasmakonzentration postoperativ über 200 ng/ml und bei einem Drittel

der Patienten, wenn sie über 300 ng/ml lag (75, 76). Paelz (61) und Sebel (74) berichteten über postoperativ aufgetretene Atemstillstände eine Stunde nach Beendigung der Narkose. In keinem Fall war es zu einem Wiederanstieg der Plasmakonzentrationen (rebound) gekommen. Auch wir konnten bei 3 unserer Patienten (Patienten 5, 7, 14) zwischen der sechzigsten und neunzigsten Minute nach der Extubation Anstiege der arteriellen CO_2 -Partialdrucke auf Werte zwischen 46 und 50 mmHg beobachten, sowie 2 1/2 Stunden nach Narkoseende bei einem Patienten einen PaCO_2 von 51 mmHg messen. Alle drei Patienten stammten aus der Gruppe der Eingriffe bis 45 Min. Dauer. Sie hatten zu diesem Zeitpunkt Plasmakonzentrationen von 50 ng/ml oder darunter und die Narkosen waren zwischen der 17. und 20. Minute nach dem letzten Alfentanilbolus beendet worden; die Patienten hatten zwischen 6,3 und 6,7 mg Alfentanil erhalten, d. h. pro Narkoseminute 0,22 bzw. 0,24 mg und lagen damit deutlich über dem Medianwert aller Narkosen; dieser betrug 0,11 mg (Extreme 0,07 und 0,24 mg).

Es kann nicht genug betont werden, daß diese Patienten, 3 junge Männer zwischen 18 und 24 Jahren der ASA-Gruppe 1, zu einem Zeitpunkt, zu dem nach allen pharmakokinetischen Überlegungen eine Atemdepression immer unwahrscheinlicher wird, arterielle CO_2 Partialdrucke aufwiesen, die eine Atemdepression vermuten ließen. Nur einer der Patienten (Patient 14) wurde klinisch auffällig, die Patienten 5 und 7 wurden vom Personal im Aufwachraum als nicht auffällig registriert.

Einige Autoren beobachteten eine Verstärkung einer Atemdepression durch zusätzlich gegebene Medikamente, wie Benzodiazepine, Etomidat, DHB (27, 42, 47,

82), oder auch Lachgas (2). Wir beobachteten bei der Hälfte der Patienten in der ersten postoperativen Stunde erhöhte arterielle CO_2 -Partialdrucke, wie dies auch Kay (41), Schuermans (69) und die Arbeitsgruppe um Suttman und Doenicke (85) berichteten, ebenso Duda und Dick (16) in ihrem Bericht über die Praxis von Kurzsnarkosen. Kay und Venkataraman (41) konnten ebenso wie Cooper (15) in der ersten postoperativen Stunde keinen Vorteil gegenüber Fentanyl feststellen und Suttman (85) fiel auf, daß man über eine vorhandene Atemdepression durch die gute Ansprechbarkeit der Patienten hinweggetäuscht wurde.

4.3.4.3. Antagonisierung von Alfentanil

Alfentanil ist durch Naloxon zuverlässig antagonisierbar (6, 21, 22). Im allgemeinen kann dies durch eine einmalige Naloxondosis erreicht werden. Die Ursachen hierfür sind in der nahezu identischen Halbwertszeit beider Substanzen (70, 71) und in ihrem gemeinsamen Angriffspunkt, den μ -Rezeptoren zu suchen. μ -Rezeptoren bewirken, werden sie durch ein Opioid besetzt, außer Analgesie auch Atemdepression, Bradykardie und Miosis (62). Hartung legt bei seinen Ausführungen über die Vorteile von Alfentanil großen Wert auf die Tatsache, daß dieses Opioid sehr prompt und sicher durch Naloxon antagonisierbar ist (21, 22, 89).

Wir haben bei einem einzigen Patienten (Pat. 14) eine Antagonisierung durchgeführt, da dieser Patient als einziger durch eine deutliche Müdigkeit auffiel und seine Atmung durch die zurückfallende Zunge beeinträchtigt wurde.

4.3.5. Unerwünschte Wirkungen

Thoraxrigidität

Das Auftreten einer gewissen Thoraxrigidität ist vom Fentanyl her bekannt (14). Nach Alfentanil wurde sie häufiger und auch stärker beschrieben (55). Wurde auf die Vorgabe depolarisierender Muskelrelaxantien verzichtet, entwickelten 50 - 75 % der Patienten eine deutliche Starre der Brustwand oder auch der gesamten Muskulatur (50, 53, 55). Sie konnte so heftig sein, daß eine Beatmung ohne Relaxierung nicht möglich war (43, 55), wie wir dies auch bei einem Patienten erlebten. Bei drei weiteren Patienten beobachteten wir eine deutliche, doch tolerable Beeinträchtigung der Beatmbarkeit. Die Häufigkeit des Auftretens konnte nicht nur durch eine ausreichende Prämedikation und die Vorgabe von Pancuroniumbromid o. ä. reduziert werden (44, 46, 70), sondern auch durch langsame Injektion des Opioids (19).

Übelkeit und Erbrechen

sind häufige Nebenwirkungen aller Opioide (60), auch von Alfentanil (69). Bei niedriger Dosierung wurde es seltener beobachtet (35, 41, 50, 68), als nach hochdosierter Applikation (47, 53, 60, 74). Hull (33) und Kay (40) beobachteten auch nach kurzen Eingriffen gehäuft auftretendes Erbrechen, führten dies jedoch auf andere Medikamente (z. B. Oxytocin) zurück.

Bei keinem unserer Patienten kam es zum Erbrechen, vier (ca. 25 %) litten jedoch an Übelkeit. Außerdem konnten wir bei 2 Patienten unmittelbar postoperativ generalisierten Juckreiz beobachten.

4.3.6. Aspekte der Pharmakokinetik von Alfentanil.

Mit Alfentanil steht erstmals ein potentes Opioid zur Verfügung, dessen kurze Halbwertszeit intraoperativ eine gewisse Steuerbarkeit und postoperativ ein schnelles Abklingen seiner Wirkungen erwarten läßt (22). Einige Untersucher haben die Kinetik von Alfentanil mit der von Fentanyl verglichen (10, 31) und dabei festgestellt, daß Alfentanil in allen untersuchten Merkmalen die günstigeren Eigenschaften besitzt. Die Eliminationshalbwertszeiten wurden für Alfentanil mit 70 - 90 Min. angegeben (8, 10, 12, 22, 71), für Fentanyl zwischen 87 und 346 Min. (70). Die Angaben über das Verteilungsvolumen schwankten für Alfentanil zwischen 40 und 70 l (9, 10, 29, 31, 70). Für Fentanyl wurden bis über 300 l angegeben (10, 31). Die Ursachen für dieses außerordentlich kleine Gesamtverteilungsvolumen von Alfentanil sind in seiner hohen Plasmaproteinbindung von ca. 90 % (9, 29, 31, 70), seiner geringen Fettlöslichkeit (10, 22) und seiner niedrigen Gewebefixierung und Speicherung (8, 29) zu suchen. Zusammen mit einer niedrigen Clearance (9, 10, 12, 31, 71) von etwa 450 ml/min, einer nur schwachen Bindung an die Opiatrezeptoren (27, 29) und einer nahezu völligen Biotransformation (29,31) läßt sich die kurze Eliminationshalbwertszeit von Alfentanil gut erklären.

Bei zunehmender Gesamtdosis verlängerte sich die Eliminationshalbwertszeit um etwa ein Drittel (3), bzw. konnten durch bedarfsadaptierte Alfentanildosierungen die Halbwertszeiten reduziert werden (3, 72, 76, 83).

Bei älteren Patienten ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen (25, 26, 51), ebenso bei Patienten mit Leberschäden (52).

Wir konnten bei steigender Dosierung, d. h. bei zunehmender Narkosedauer, eine Verlängerung der Halbwertszeiten von 79 auf 110 Min. beobachten (Medianwerte). Die Angaben in der Literatur decken sich weitgehend mit unseren Ergebnissen: 70 Min. bei einmaliger Bolusapplikation (70, 71) und 90 - 116 Min. bei Eingriffen über 90 Min. Dauer (3, 5, 6, 71).

Von einigen Autoren wurde der Versuch unternommen, den Beginn einer ausreichenden Spontanatmung einer bestimmten Alfentanilplasmakonzentration zuzuordnen (3, 4, 19, 71, 75). Schüttler (71) fand eine ausreichende Spontanatmung ab einer Plasmakonzentration von 120 ± 20 ng/ml; Ausems (4) extubierte seine Patientinnen nach abdominalen gynäkologischen Eingriffen bei Plasmakonzentrationen zwischen 100 und 240 ng/ml; Shafer stellte fest, daß bei Plasmaspiegeln über 200 ng/ml bei einem Viertel der Patienten Atemstillstände auftraten und Andrews bemerkte, daß die Grenzwerte der Alfentanilplasmakonzentrationen bei normalen PaCO_2 -Werten zwischen 10 und 311 ng/ml divergierten.

Bei unseren Patienten waren diese Unterschiede noch deutlicher, nämlich 10 - 400 ng/ml bei normalen CO_2 -Partialdrucken. Umgekehrt konnten wir bei Patienten mit erhöhten CO_2 Partialdrucken keine erhöhten Alfentanilplasmaspiegel finden. Der Medianwert der Alfentanilplasmaspiegel zum Zeitpunkt der Extubation für Patienten mit erhöhten CO_2 -Drucken lag bei 142 ng/ml, für Patienten mit normalen CO_2 -Drucken bei 145 ng/ml.

Stanski und Hug veröffentlichten 1982 in Anesthesiology ein Editorial unter dem Titel: "Alfentanil, a kinetically predictable narcotic analgesic" (81). 1983 stellte Fisher in der gleichen Zeitschrift die Gegenfrage: "Are the pharmacokinetics of alfentanil really predictable?" (17).

Wir meinen, daß die Pharmakokinetik durchaus, spannt man den Rahmen nicht zu eng, vorhersagbar ist. Nur darf man sich als Anästhesist nicht allein an pharmakokinetischen Daten aus einem kleinen Patientenkollektiv orientieren, sondern zuerst und vornehmlich am klinischen Zustand des Patienten, den man betreut. Lehmann und Daub schrieben 1982 dazu: "Es kann nicht genug betont werden, daß pharmakokinetische Messungen lediglich da sind, um Modelle zu schaffen, die eine tatsächliche Situation simulieren sollen. Wie gut diese Modellvorstellungen "passen" entscheidet die praktische Anwendbarkeit."

4.4. Resümee der Studie

Wie eingangs (Seite 9) formuliert wurde, sollte mit dieser Arbeit untersucht werden, ob bei vorgegebenen Dosierungsrichtlinien:

1. Die analgetische und sedierende Wirkung bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen ausreichend ist,
2. Alfentanil sich auch für längere chirurgische Eingriffe eignet,
3. unerwünschte Kreislaufreaktionen auftreten,
4. unerwünschte Nebenwirkungen wie Thoraxrigidität, Übelkeit, Erbrechen, Frierreaktionen und Juckreiz auftreten,
5. eine klinisch relevante Erhöhung der postoperativen CO_2 -Partialdrucke zu beobachten ist,
6. postoperativ rasch mit Ansprechbarkeit und Orientiertheit gerechnet werden kann,
7. die Plasmakonzentrationszeitverläufe mit den Ergebnissen anderer Untersucher vergleichbar sind,
8. die Alfentanilkonzentrationen im Plasma mit den CO_2 -Partialdrucken korrelieren,
9. sonstige Parameter mit erhöhten CO_2 -Partialdrucken zur Korrelation gebracht werden können.

Zu 1. Wir mußten bei 2/3 der Patienten feststellen, daß die zerebrale und/oder vegetative Dämpfung bei den vorgegebenen Dosierungsrichtlinien ungenügend war. 8 von 15 Patienten (= 53 %) benötigten zusätzlich Enfluran, damit eine zufriedenstellende Narkosetiefe erreicht werden konnte. Für kürzere Eingriffe war die Dosierung ausreichend; bei 3 Patienten (Patienten 5, 7, 14) mußte eine Überdosierung

angenommen werden.

Für längere Eingriffe ist ein bedarfsadaptiertes Infusionsmodell den Einzelgaben vorzuziehen.

- Zu 2. Alfentanil eignete sich auch zur Durchführung langer chirurgischer Eingriffe, wenn es per infusionem bedarfsadaptiert appliziert wurde, oder wenn es zusammen mit einem anderen, z. B. volatilen Anästhetikum, zur Anwendung kam.
- Zu 3. Kreislaufreaktionen traten, wenn überhaupt, nur nach Narkoseeinleitung auf, waren stets tolerabel und mußten nicht therapiert werden. Bradykardien ließen sich durch die Vorgabe von 0,25 - 0,50 mg Atropin sicher vermeiden. Häufig zu beobachtende Blutdruckanstiege waren nicht als unmittelbare Wirkung eines Medikamentes zu deuten, sondern als Zeichen ungenügender Narkosetiefe.
- Zu 4. An unerwünschten Wirkungen imponierte eine deutliche Thoraxrigidität bei einem Viertel der Patienten; durch langsamere Applikation von Alfentanil hätte sie reduziert werden können. Übelkeit und Erbrechen traten nicht häufiger auf, als man es nach Gabe eines Opioides erwarten durfte.
- Zu 5. Wir fanden bei 9 von 15 Patienten in der ersten postoperativen Stunde arterielle CO_2 -Partialdrucke von 46 bis 51 mmHg; bis zur 90. Minute waren bei 6 und in der dritten Stunde noch bei 3 Patienten CO_2 -Werte über 45 mmHg zu messen, wobei die 3 Patienten mit der am längsten andauernden CO_2 -Erhöhung aus der

Gruppe der kurzen Eingriffe bis 45 Minuten Dauer stammten.

Man hat also auch nach Narkosen mit Alfentanil, wie nach der Gabe anderer Opiode, mit einer Atemdepression zu rechnen. Ihre Dauer allerdings ist aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften des Alfentanils kürzer als z. B. nach äquipotenten Dosen Fentanyl.

Zu 6. Postoperativ waren 13 von 15 Patienten sehr rasch ansprechbar und bis auf einen räumlich und zeitlich orientiert. Auch die Patienten mit erhöhten CO_2 -Partialdrucken waren, mit einer Ausnahme während des gesamten Beobachtungszeitraumes wach und gut ansprechbar. Diese gute Ansprechbarkeit täuschte über eine mögliche Atemdepression hinweg.

Zu 7. Unsere Eliminationshalbwertszeiten waren mit 79 - 110 Minuten sehr gut mit den Ergebnissen der anderen Untersucher zu vergleichen. Wie nicht anders zu erwarten war, fanden wir bei unseren relativ jungen und gesunden Patienten Plasmakonzentrationszeitverläufe, die nahezu identisch mit den Angaben in der Literatur sind.

Zu 8. Die erhöhten CO_2 -Partialdrucke in den ersten 90 Minuten waren keinem der von uns erhobenen Parameter zuzuordnen, insbesondere nicht

- der Narkosedauer,
- einer zeitweisen Enfluranapplikation,
- der Gesamtdosis von Alfentanil,
- der Alfentanilmenge pro Minute,
- dem Zeitpunkt der letzten Alfentanilapplikation,

- der maximalen Alfentanilplasmakonzentration,
- der Alfentanilplasmakonzentration bei Extubation oder
- der Alfentanilplasmakonzentration zum Zeitpunkt des CO_2 -Anstieges.

Zu 9. Bei den 3 Patienten, die auch in der 3. Stunde noch erhöhte CO_2 -Werte hatten, fanden sich sehr hohe Alfentailmengen pro Narkoseminute (22 - 24 ng/ml/min) und eine kurze Zeitspanne (17 Minuten) von der letzten Applikation bis zur Extubation.

Wir können anhand unserer Erfahrungen mit Alfentanil sagen, daß es, zusammen mit einem schlafinduzierenden Medikament, z. B. Etomidat, gut zur Narkoseeinleitung zu verwenden ist. Intraoperativ sollte es höher dosiert werden als wir dies taten, jedoch im Durchschnitt nicht über 0,15 mg pro Minute; auch eine Gabe als Adjuvans zu einem volatilen Anästhetikum, z. B. Enfluran, erscheint uns sinnvoll.

Postoperativ muß für mindestens 90 Min. mit einer Atemdepression gerechnet werden. Eine Überwachung der Patienten in einem Aufwachraum durch geschultes Fachpersonal ist sicherlich unverzichtbar.

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie führten wir 15 Narkosen mit Alfentanil durch. Hierbei wurde eine Einteilung in kurze - bis 45 Minuten - mittlere - bis 90 Minuten - und lange Narkosen - über 90 Minuten Dauer - durchgeführt. Alle Patienten wurden einheitlich mit 10 mg Diazepam per os am Vorabend und 50 mg Promethazin 45 Minuten vor Narkoseeinleitung prämediziert. Vor Narkoseeinleitung wurde eine arterielle Verweilkanüle in Lokalanästhesie gelegt. Alle Anästhesien wurden mit 20 µg/kg KG Alfentanil und Etomidat eingeleitet. Den Patienten waren vor Einleitung 0,25 - 0,50 mg Atropin und 1 - 2 mg Pankoronium i. v. verabreicht worden. 11 Patienten erhielten zur Intubation weitere 30 µg/kg KG Alfentanil und 1 mg/kg KG Suxamethonium. 4 Narkosen wurden als Maskennarkosen durchgeführt. Nach Narkoseeinleitung wurden bis zur 60. Minute 3 Alfentanilboli von je 30 µg/kg KG in 20minütigem Abstand appliziert, wobei ein zusätzlicher Bolus möglich war. Ab der 65. Minute wurde Alfentanil in einer Dosierung von 1,5 µg/kg KG /min mittels Perfusor verabreicht. Bei ungenügender Narkosetiefe war jederzeit die Gabe von 0,4 Vol % Enflurane zu dem Atemgasgemisch aus Lachgas und Sauerstoff (3 : 2) möglich. Narkoseeinleitung und Intubation erwiesen sich stets als problemlos. Der systolische Blutdruck sank in Median um 17 %, nennenswerte Bradykardien wurden nicht beobachtet. Bei 4 Patienten stellte sich eine deutliche Thoraxrigidität ein, die bei Patient 14 so stark war, daß eine Maskenbeatmung ohne Relaxierung nicht möglich war. Intraoperativ war das Blutdruckverhalten sehr unruhig. Bereits 10 - 15 Min. nach einem vorangegangenen Alfentanilbolus stiegen der systolische und der

diastolische Druck häufig an. Bei 2/3 der Patienten war die Narkosetiefe als ungenügend zu beurteilen. 6 Patienten zeigten sowohl nicht tolerable Kreislaufreaktionen, als auch Spontanbewegungen. Nur ein Drittel aller durchgeführten Narkosen konnte, nach klinischen Kriterien beurteilt, als gut bezeichnet werden. Bei 8 der 10 als ungenügend tief eingestuften Narkosen mußte Enfluran gegeben werden, um eine befriedigende Narkosetiefe zu erreichen. Es zeigte sich auch, daß mit zunehmender Dauer des operativen Eingriffs die Narkosequalität nachließ: Bei Eingriffen bis 45 Min. Dauer erhielt nur 1 Patient Enfluran, bis 90 Minuten Dauer waren es 3 Patienten und über 90 Minuten Dauer 4. Auch die Alfentanilapplikation mittels Perfusor erbrachte, wohl wegen ungenügend hoher Dosierung, keine besseren Narkoseverläufe.

Die Extubation konnte im Median 5 Minuten nach Operationsende erfolgen (Extreme 0 und 12 Minuten). 14 Patienten zeigten bei Beendigung der Narkose ausreichende Spontanatmung, 13 waren bereits vor der Extubation ansprechbar.

Die Applikation von Enfluran hatte keinen klinisch relevanten Einfluß auf den Beginn ausreichender Spontanatmung, auf den Zeitpunkt der Ansprechbarkeit oder der Extubation. 2/3 der Patienten waren in den ersten beiden Minuten nach Extubation zeitlich und räumlich orientiert. Nach weiteren 3 Minuten konnte auch das restliche Drittel alle Fragen bis auf die nach dem genauen Datum richtig beantworten.

Alle Patienten waren 5 Minuten nach Extubation kooperativ und halfen bei der Umlagerung vom Operationstisch in ihr Bett aktiv mit. Nach Ankunft im

Aufwachraum schliefen sie jedoch wieder ein, waren aber jederzeit ansprechbar. Bei 12 Patienten wurden unerwünschte Wirkungen, wie Frierreaktionen und Übelkeit beobachtet; zum Erbrechen kam es nicht.

Postoperativ verlangten 9 Patienten ein oder mehrmals ein Analgetikum, wobei eine Häufung zwischen der 120. und 150. Minute nach Extubation auftrat.

Die postoperativ gemessenen arteriellen CO_2 -Partialdrucke waren in der ersten Gruppe - Eingriffe bis 45 Minuten Dauer - besonders hoch. Die Medianwerte lagen hier zwischen 44 und 47 mmHg, die Extreme zwischen 37 und 67 mmHg.

In der ersten postoperativen Stunde konnten bei 9 von 15 Patienten CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg gemessen werden. In der 2. Stunde waren es noch 6 Patienten, in der 3. Stunde 2, wobei einem 3. Patienten 117 Minuten nach Beendigung der Narkose Naloxon gegeben werden mußte. In der ersten Stunde konnte die Erhöhung der arteriellen CO_2 -Partialdrucke mit keinem von uns registrierten Merkmal korreliert werden. In der 2. Stunde traten erhöhte CO_2 -Werte nur dann auf, wenn den Patienten mehr als 0,15 mg Alfentanil pro Narkoseminute verabreicht worden war; in der 3. Stunde war dies nur dann der Fall, wenn mehr als 0,20 mg/min Alfentanil appliziert worden waren.

Zur Bestimmung der Alfentanilkonzentrationen im Plasma wurde den Patienten nach dem letzten Alfentanilbolus bzw. nach Abstellen des Alfentanil-Perfusors in Abständen von 2,5 - 30 Minuten bis zur 210. Minute arterielles Blut entnommen, dieses zentrifugiert und das Serum bei -30°C eingefroren, um daraus zu einem späteren Zeitpunkt die Messungen

durchzuführen. Die Bestimmung der Alfentanilplasmakonzentrationen wurde nach der von Gandolfi angegebenen Methode, die in unserem Labor zwecks einer besseren Alfentanilausbeute modifiziert worden war, durchgeführt. Die dabei gemessenen Alfentanilplasmakonzentrationen und die daraus berechneten Halbwertszeiten waren sehr gut mit den Ergebnissen anderer Untersucher vergleichbar.

Abschließend läßt sich unserer Ergebnisse feststellen:

Alfentanil war, zusammen mit Etomidat, sehr gut zur Narkoseeinleitung geeignet. Es wurden ausreichende Schlaftiefe und Analgesie zur Intubation erreicht. Die auftretenden Blutdruckänderungen waren tolerabel; Bradykardien ließen sich durch intravenöse Vorgabe von 0,25 - 0,50 mg Atropin i. v. sicher vermeiden. Das Auftreten einer Thoraxrigidität ließ sich durch die Vorgabe von 1 - 2 ml eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans und langsamer Alfentanilapplikation minimieren; tratt sie trotzdem auf, konnte sie durch Relaxation durchbrochen werden.

Die intraoperative Narkosequalität war bei der vorgeschriebenen Dosierung von Alfentanil, vor allem bei den Eingriffen über 45 Minuten Dauer, unzureichend. Nur 1/3 aller Narkosen war als gut zu bezeichnen.

Nach Operationsende wurden die Patienten schnell ansprechbar, verfügten meist gleichzeitig über ausreichende Spontanatmung und war 2 - 5 Minuten nach Extubation zeitlich und räumlich orientiert sowie kooperationsfähig. Die postoperativ gemessenen arteriellen CO_2 -Partialdrucke entsprachen nicht dem klinischen Bild. In der ersten Stunde nach

Extubation fanden sich bei 60 % aller Patienten und in der 2. Stunde noch bei 25 % arterielle CO_2 -Partialdrucke über 45 mmHg. Am Ende der 2. Stunde mußte Patient 14 mit Naloxon antagonisiert werden; auch in der 3. Stunde nach Beendigung der Narkose waren bei 2 weiteren Patienten deutlich erhöhte CO_2 -Partialdrucke meßbar. Besonders auffällig war die Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild jederzeit erweckbarer, voll orientierter und kooperationsfähiger Patienten einerseits und den doch deutlich erhöhten CO_2 -Werten andererseits. Die Konsequenz daraus kann nur sein, alle Patienten, die Alfentanil erhalten, für 2 Stunden im Aufwachraum zu überwachen. Falls die Alfentanildosis 0,15 mg pro Minute übersteigt, sollte entweder die Überwachungszeit verlängert oder eine Antagonisierung bei diesen Patienten durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Askitopoulou HG, Whitwam JG, Sapsed S, Chakrabarti MK (1983): Dissociation between the effects of fentanyl and alfentanil on spontaneous and reflexly evoked cardiovascular responses in the dog. Br J Anaesth 55 : 155
2. Andrews CHJ, Sinclair M, Dye A, Dye J, Harvey J, Prys-Roberts C (1982): The additive effects of nitrous oxide on respiratory depression in patients having fentanyl or alfentanil infusions. Br J Anaesth 54 : 1129
3. Andrews CHJ, Sinclair M, Prys-Roberts C, Dye A (1983): Ventilatory effects during and after continuous infusion of fentanyl or alfentanil. Br J Anaesth 55 : 211
4. Ausems ME, Hug CC (1983): Plasmaconcentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for lower abdominal surgery. Br J Anaesth 55 : 191
5. Ausems ME, Hug CC, de Lange S (1983): Variable rate infusions of alfentanil as a supplement for nitrous oxide anaesthesia for general surgery. Anaesth Analg 62 : 982
6. Ausems ME, Hug CC, Stanski DR, Burm AGL (1986): Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 65 : 362

7. Borel JD, Bentley JB, Gillespie TJ, Gandolfi MS, Brown BR (1981): Pharmacokinetics of high and low dose alfentanil. *Anesthesiology* 55 : A256
8. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J (1981): Kinetics of alfentanil and sufentanil: a comparison. *Anesthesiology* 55 : A174
9. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J (1982): The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209), a new opioid analgesic. *Anesthesiology* 57 : 439
10. Bowes S, Hall CJ (1982): Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 54 : 871
11. Brown JH, Pleuvry BJ, Kay B (1980): Respiratory effects of a new opioid analgesic, R 39209, in the rabbit: a comparison with fentanyl. *Br J Anaesth* 52 : 1101
12. Camu F, Heykants J, Gepts E, Rucquoi M (1982): Disposition of Alfentanil, a new analgesic agent, in man. *Br J Anaesth* 54 : 237
13. De Castro J, von de Water A, Winters L, Honneux R, Renemann R, Kay B (1979): Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side effects of eight narcotics in dogs: Pethidine, pitramide, phenoperidine, fentanyl, R 39209, sufentanil, R 34995. *Acta Anaesthesiol Belg* 30 : 54, 55 - 69, 71 - 90

14. Comstock MK, Scamman FL, Carter JG, Mayers JR, Stevens WC (1973): Rigidity and hypercarbia on fentanyl-oxygen induction. *Anesthesiology* 51 : 28

15. Cooper GM, O'Connor M, Mark J, Harvey J (1983): Effects of alfentanil and fentanyl on recovery from brief anaesthesia. *Br J Anaesth* 55 : 179 S

16. Duda D, Dick W (1984): Praxis von Kurzarkosen - Daten aus einer Umfrage. *Anaesthesiol Intensivmed* 12 : 443

17. Fisher DM (1983): Are the pharmacokinetics of alfentanil really predictable ? *Anesthesiology* 59 : 256

18. Frey L, van Ackern K, Haller M, Taeger K (1985): Kurzarkosen mit Alfentanil in der Allgemeinchirurgie. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München

19. Freye E, Hartung E, Buh R (1986): Die Lungencompliance wird beim Menschen durch die rasche Injektion von Alfentanil beeinträchtigt. *Anaesthesist* 35 : 543

20. Gillespie TJ, Gandolfi AJ, Mariorino RM, Vaughan RW (1981): Gaschromatographic determination of fentanyl and its analogues in human plasma. *J Analyt Toxicol* 5 : 133

21. Hartung E (1985): Alfentanil für diagnostische und ambulante Kurzeingriffe. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München

22. Hartung E (1985): Schlußbetrachtung. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
23. Hartung E, Haag W, Merten G (1984): Beeinflussung der Atmung durch die i.v.-Gabe von Alfentanil und Etomidat. Referat, gehalten auf dem ZAK Berlin 1984
24. Helmers JHJH, van Leeuwen L, Adam AA, Giezen J, Deen L (1982): Double-blind comparison of the post-operative respiratory depressant effects of alfentanil and fentanyl. Acta Anaesthesiol Belg 1 : 13
25. Helmers JHJH, Noorduyn H, Adam AA, Giezen J, van Leeuwen L (1983): Anaesthesia with alfentanil in the geriatric patient. Anaesthesist 32 : 228
26. Helmers JHJH, van Peer A, Woestenborghs R, Noorduyn H, Heykants J (1984): Alfentanil pharmacokinetics in elderly patients. Clinical pharmacology and therapeutics. Submitted for publication. Zitiert nach Hug CC, Chaffmann M: Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia. ADIS-Press, Auckland 1984
27. Hempelmann G, Krumholz W, v. Bormann B (1985): Über cardiopulmonale Veränderungen durch Alfentanil. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
28. Heykants J (1983): Pharmakokinetik (tierexperimentell) von Alfentanil. Anaesthesist 32 : 315

29. Heykants J (1985): Experimentelle Pharmakokinetik und Metabolismusuntersuchungen mit Alfentanil. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
30. Howie MB, Krye J, Hoffer L, Mc Donald JS, Dzwonczyk R, Reitz J (1983): Pharmacokinetic and electroencephalographic confirmation of alfentanil's short action. Anesthesiology 59 : A318
31. Hudson RJ, Stanski DR (1983): Metabolism versus redistribution of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 59 : A243
32. Hug CC, Chaffman M (1984): Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia. ADIS-Press, Auckland 1984
33. Hull CJ, Jacobson L (1983): A clinical trial of alfentanil as an adjuvant for short acting procedures. Br J Anaesth 55 : 173 S
34. Jennet S (1968): Assessment of respiratory effects of analgesic drugs. Br J Anaesth 40 : 746
35. Jost U, Brown J (1982): Klinische Erfahrungen mit drei der Operationsdauer angepassten Modifikationen. Anaesthesist 31 : 525
36. Kamp HD, Naujuks B (1985): Alfentanildosisfindung und postoperative Atmung im Rahmen der Benzodiazepinanalgesie für länger dauernde Eingriffe. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München

37. Kay B (1982): Alfentanil (editorial). Br J Anaesth 54 : 1011
38. Kay B, Cohen AT (1983): Intravenous anaesthesia for minor surgery. A comparison of etomidate or althesin with fentanyl or alfentanil. Br J Anaesth 55 : 165
39. Kay B, Pleuvry B (1980): Human volunteer studies of alfentanil (R 39209), a new short acting analgesic. Anaesthesia 35 : 952
40. Kay B, Stephenson DK (1980): Alfentanil (R 39209): Initial clinical experience with a new narcotic analgesic. Anaesthesia 35 : 1197
41. Kay B, Venkataraman P (1983): Recovery after fentanyl and alfentanil in anaesthesia for minor surgery. Br J Anaesth 55 : 169 S
42. Kramer M, Kling D, Walter P, v. Bormann B, Hempelmann G (1983): Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid. Hämodynamische und respiratorische Aspekte. Anaesthesist 32 : 265
43. de Lange S, de Bruijn N, Stanley TH, Boscoe MJ (1981): Alfentanil-oxygen anesthesia: Comparison of continuous infusion and frequent bolus techniques for coronary artery surgery. Anesthesiology 55 : A42
44. de Lange S, de Bruijn N (1983): Alfentanil-oxygen anesthesia: Plasmaconcentration and clinical effects during variable rate continuous infusion for coronary artery surgery. Br J Anaesth 55 : 183S

45. de Lange S, Stanley TH, Boscoe MJ, de Bruijn N, Philbin DM, Coggins CH (1981): Antidiuretic hormone responses during coronary artery surgery with sufentanil-oxygen and alfentanil-oxygen anaesthesia in man. *Anesthesiology* 55 : A47
46. Lauven P, Stoeckel H (1985): Alfentanil bei abdominalen Hysterektomien: Repetition vs Infusion. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
47. van Leeuwen L, Deen L (1981): Alfentanil, a new potent and very short acting morphinomimetic for minor operative procedures. A pilot study. *Anaesthesist* 30 : 115
48. von Leeuwen L, Deen L, Helmers JHJH (1981): A comparison of alfentanil and fentanyl in short operations with special reference to their duration of action and postoperative respiratory depression. *Anaesthesist* 30 : 397
49. Lehmann KA, Daub D (1982): Kinetik der Pharmakodynamik. Plädoyer für eine Synthese. *Anaesthesiol u. Intensivmed* 10 : 393
50. Löffler B (1985): Alfentanil im klinischen Routinebetrieb. Eine Untersuchung an 50 Patienten. *Anaesthesist* 34 : 32
51. Maitre PO, Vozech S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR (1987): Population pharmacokinetics of alfentanil: The average dosis plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 66 : 3

52. Mc Donnell TE, Bartkowski RR, Bonilla FA, Henthorn TK, Williams JJ (1982): Non uniformity of alfentanil pharmacokinetics in healthy adults. *Anesthesiology* 57 : A236
53. Mc Donnell TE, Bartkowski RR, Williams JJ (1982): ED₅₀ of alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults. *Anesthesiology* 57 A352
54. Motsch J, Ismaily AJ, v. Blohn K, (1985): Klinische Erfahrungen mit Alfentanil bei Risiko-Patienten im höheren Lebensalter. *Anaesthesiol u. Intensivmed* 8 : 268
55. Nauta J, de Lange S, Koopmann d, Spierdijk J, van Kleef J, Stanley TH (1982): Anesthetic induction with alfentanil: A new short-acting narcotic analgesic. *Anesth Analg* 61 : 267
56. Nauta J, de Lange S, Koopmann D, Spierdijk J, Stanley TH (1981): Anesthetic induction with alfentanil: Comparison with thiopental, midazolam and etomidate. *Anesthesiology* 55 : A255
57. Niemegeers CJE (1980): The acute intravenous toxicity of alfentanil (R 39209) in mice and rats. Janssen Pharmaceutica, Preclinical Research Report R 39209/8 Oktober
58. Niemegeers CJE, Janssen PAJ (1981): Alfentanil (R 39209) a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats. *Drug Development Research* 1 : 83

59. Niemegeers CJE (1985): Tierpharmakologie und Opiat-rezeptorbesetzung. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
60. O'Connor M, , Escarpa A, Prys-Roberts C (1983): Ventilatory depression during and after infusion of alfentanil in man. Br J Anaesth 55 : 217
61. Paelz R (1986): Erste klinische Erfahrungen mit Alfentanil bei Narkosen mittlerer und längerer Dauer. Dissertation, LM-Univ. München
62. Pleuvry BJ (1983): An update on opioid receptors. Br J Anaesth 55 : 143
63. Rödiger G (1986): Vergleichende Pharmakokinetik von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental. Dissertation, LM-Univ. München
64. Rucquoi M, Camu F (1983): Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. Br J Anaesth 55 : 2235
65. Scamman FC, Ghoneim MM, Kortilla K (1982): Ventilatory and mental effects of alfentanil and fentanyl. Anesthesiology 57 : A364
66. Schaps D, Striebel H, Zuk J, Seitz W (1984): Beeinflussung der Herz-Kreislauf- und Ventilationsparameter durch Alfentanil. Anaesthesist 33 : 228

67. Schockenhoff B, Daub D, Stadermann D, Hohaus J (1987): Vergleichende Untersuchungen zur postoperativen Phase nach Opioid-Analgesie mit Fentanyl und Alfentanil im Rahmen der extrakorporalen Stoßwellen-Lithotripsie. Anaesthesist 36 : 69
68. Schockenhoff B, Hoffmann P (1985): Alfentanil zur Neuroleptanalgesie bei kurzen operativen Eingriffen. Anaesthesist 34 : 28
69. Schuermans V, Gypen L, Dom J, Moens M, Baiser A (1982): Alfentanil in anaesthesia: Combined analysis of 25 trials in 1097 patients and overall evaluation of the results. Unpublished data, on file Janssen Pharmaceutica, zitiert nach Hug CC, Chaffman M: Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia. ADIS-Press, Auckland 1984
70. Schüttler J, Stoeckel H (1982): Alfentanil (R 39209) ein neues kurzwirkendes Opioid. Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen. Anaesthesist 31 : 10
71. Schüttler J, Stoeckel H (1985): Klinische Pharmakokinetik von Alfentanil beim Menschen. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
72. Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H, Lauven PM (1983): Pharmakokinetisch begründete Infusionsmodelle für die Narkoseführung mit Alfentanil. Anaesthesist 32 : 316
73. Schüttler J, Wilms M, Lauven PM, Stoeckel H, Koenig A (1980): Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidat beim Menschen. Anaesthesist 29 : 658

74. Sebel PS, Labor JM, Flynn PJ, Simpson BA (1984): Respiratory depression after alfentanil-infusion. Br med J 289 : 662
75. Shafer A, Coe V, White PF (1983): Continuous intravenous infusion of alfentanil. Defining the therapeutic concentration range. Anesthesiology 59 : A348
76. Shafer A, Sung ML, White PF (1986): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anaesthesia. Anesth Analg 65 : 1021
77. Shafer A, White PF, Coe V, Stanski DR (1983): Use of pharmacokinetic variables to determine alfentanil maintenance infusion regimes. Anesthesiology 59 : A244
78. Sinclair M, Cooper GM (1982): Assessment of recovery from day-case anaesthesia supplemented with alfentanil. Br J Anaesth 54 : 1138
79. Sinclair ME, Cooper GM (1983): Alfentanil and recovery. Anaesthesia 38 : 435
80. Spierdijk J, van Kleef J, Nauta J, Stanley TH, de Lange S (1980): Alfentanil: a new narcotic induction agent. Anesthesiology 53 : 32
81. Stanski DR, Hug CC (1982): Alfentanil - a kinetically predictable narcotic analgesic. Anesthesiology 57 : 435
82. Steegers PA, Booij LHDJ, Pelgrom R (1982): Continuous infusion of alfentanil. Acta Anaesthesiol Belg 33 : 81

83. Stoeckel H, Schüttler J, Schwilden H (1985): Grundlagen der Infusionsnarkose mit Alfentanil. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München
84. Streisand JB, Clark NJ, Stanley TH, Pace NL (1986): The effects of technique and supplements on cardiovascular dynamics during anaesthetic induction. Anesth Analg 65 : S1
85. Suttman H, Doenicke A, Kugler J, Krismair S (1983): Vigilanz und CO₂-Antwort nach Gabe von Alfentanil und Fentanyl. Zindler / Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban u. Schwarzenberg, München 1985
86. Wauquier A, Van den Broeck WAE, Sebel PS, Bovill JG, Rog P (1980): Computeranalysis of the EEG effects of alfentanil anaesthesia during open heart surgery. Janssen pharmaceutical, Clinical Research Report R 39209/1, October
87. White PF, Coe V, Shafer A, Sung ML (1986): Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. Anesthesiology 64 : 99
88. Williams JG, Brown JH, Pleuvry BJ (1981): Alfentanil: A study of its analgesic activity and interactions with morphine in the mouse. Br J Anaesth 54 : 81
89. Zindler M, Hartung E (1985): Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Bericht über das Alfentanilsymposium in Düsseldorf 1983. Urban und Schwarzenberg, München

Lebenslauf

Name: Wilfried Brux

Geburtstag: 10.12.1944

Geburtsort: Sagan/Schlesien

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Eltern: Willy Brux, geb. am 25.10.1905 und
Else Brux, geb. Bessel, geboren am
05.11.1906, verst. am 15.03.1980

Schul Ausbildung: 1951 - 1955 Gebele-Volksschule in München,
1955-1965 Luitpold-Oberrealschule in
München; Abitur 1965

Bundeswehr: 1966 - 1968 beim Geb.San. Btl.8

Medizinstudium: 1968 Beginn des Studiums an der Universität
Stuttgart-Hohenheim, Weiterführung nach Vor-
physikum an der Universität Tübingen;
dort 1971 das Physikum bestanden
Ab dem 2. klinischen Semester Fortführung
des Studiums an der TU-München
Juli 1974 Staatsexamen
August 1975 Approbation

Beruflicher
Werdegang: 01.11.1975 - 15.12.1978 an der Chir. Privat-
klinik Bogenhausen in München, davon ein
Jahr in der Anästhesie,
16.12.1978 - 30.04.1981 an der Anästhesieab-
teilung des Kreiskrankenhauses Mühldorf/Inn
01.05.1981 - 30.10.1984 am Institut für
Anästhesiologie der LMU München
Seit dem 01.11.1984 als Oberarzt an der Privat-
klinik Dr. Wolfart in Gräfelfing bei München
Facharztanerkennung seit dem 13.01.1984

